SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179296- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471
Act. 411 PRESENTACION Folios: 470

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** _____

54. **TÍTULO** **COMPUESTOS TERAPÉUTICOS Y COMPOSICIONES.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/497

71. **SOLICITANTE** **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO **Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América.**

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179286- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471
Act. 411 PRESENTACION

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre**: **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** **Dirección**: 38 Sidney Street, Cambridge, Massachusetts 02139, Estados Unidos de América **Nacionalidad o domicilio**: Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América **Lugar de Constitución**: Estados Unidos de América.	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2010/040486** Fecha **29 de junio de 2010**

Publicación Internacional No. **WO 2011/002817 A1** Fecha **06 de enero de 2011**

6 TITULO (54) **COMPUESTOS TERAPÉUTICOS Y COMPOSICIONES.**

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/497

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	29 de junio de 2009	61/221.430
	Estados Unidos de América	05 de enero de 2010	61/292.360

9 Comprobante de pago No. **11-92757 // 11-119227 // 11-119379 // 11-119254**
Fecha **21 de septiembre de 2011 // 09 de diciembre de 2011**

10 **ANEXOS**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-3193

ANEXO

INVENTORES

1.) **SAUNDERS, Jeffrey, O.**

(117 Seymour Street, Concord, Massachusetts 01742, Estados Unidos de América);

2.) **SALITURO, Francesco, G.**

(25 Baker Drive, Marlborough, Massachusetts 01752, Estados Unidos de América);

3.) **YAN, Shunqi.**

(55 Stepping Stone, Irvine, California 92603, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0092757

Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2011 - 16:32:06

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353179256	21/09/2011	65.400.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179296- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 470

000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 119227

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 07:25:43

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325090791	07/12/2011	48.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200.000.00	200.000.00
				$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179296- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471

Act. 411 PRESENTACION Folios: 470

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 119379

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 07:25:43

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325090791	07/12/2011	48.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				$50.000.00

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179296- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471

Act. 411 PRESENTACION Folios: 470

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 119254

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 07:25:43

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325090791	07/12/2011	48.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	15.000.00	15.000.00
				$15.000.00

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179296- -00000-0000

Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 470

000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 119413

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 07:25:43

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325090791	07/12/2011	48.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179296- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 15:27:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 470

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que comprenden compuestos que modulan a piruvato cinasa M2 (PKM2). También se describen métodos para usar los compuestos que modulan PKM2 en el tratamiento de cáncer.

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS Y COMPOSICIONES

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad del documento U.S.S.N. 61/221,430, presentado el 29 de Junio de 2009 y U.S.S.N. 61/292,360, presentado el 5 de Enero de 2010, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Las células de cáncer dependen principalmente de la glicólisis para generar energía celular e intermediarios bioquímicos para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos, mientras la mayoría de células "normales" en tejidos adultos utilizan respiración aeróbica. Esta diferencia fundamental en el metabolismo celular entre células de cáncer y células normales, llamado el Efecto Warburg, ha sido explotado para propósitos de diagnóstico, pero aún no ha sido todavía explotado para beneficio terapéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La Piruvato Cinasa (PK), es una enzima metabólica que convierte fosfoenolpiruvato a piruvato durante la glicólisis. Existen cuatro isoformas de PK en mamíferos: las isoformas R y L son expresadas en hígado y en células rojas de la sangre, la isoforma M1 es expresada en la mayoría de tejidos adultos y la isoforma M2 es una variante de empalme de M1 expresada durante el desarrollo embriónico. Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma embriónica M2. Una diferencia bien conocida entre las isoformas M1 y M2 de PK, es que M2 es una

000005

enzima de baja actividad que depende de la activación alostérica por el intermediario glicolítico corriente arriba, fructuosa-1,6-bifosfato (FBP), mientras M1 es una enzima constitutivamente activa.

Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma embriónica M2 de piruvato cinasa, sugiriendo la PKM2 como un objetivo potencial para terapia de cáncer. La PKM2 también es expresada en tejido adiposo y células T activadas. De este modo, la modulación (por ejemplo, inhibición o activación) de PKM2 puede ser efectiva en el tratamiento de, por ejemplo, obesidad, diabetes, condiciones autoinmunes, y enfermedades dependientes de la proliferación, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (BPH). Inhibidores actuales de piruvato cinasa no son selectivos, haciendo difícil tratar enfermedades relacionadas con la función de piruvato cinasa.

Además, el péptido fosfotirosina que se enlaza a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 de una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Compuestos que se enlazan a PKM2 y encierran la enzima en la conformación activa, conducirán a la pérdida de control alostérico de PKM2 necesario para desviar intermediarios bioquímicos de glicólisis en biosíntesis de nucleótidos y lípidos. De este modo, la activación de PKM2 (es decir, activadores de PKM2), también puede inhibir el crecimiento y proliferación de células de cáncer, células inmune activadas y células de grasa.

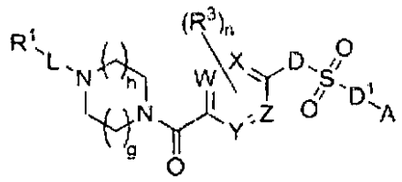
Existe una necesidad continua para nuevos tratamientos de enfermedades tales como cáncer, diabetes, obesidad, condiciones autoinmunes, enfermedades dependientes de la proliferación (por ejemplo, BPH), y otras enfermedades

relacionadas con la función de piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Descritos en la presente, están compuestos que modulan la piruvato cinasa M2 (PKM2) y sales, solvatos e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, compuestos que activan PKM2. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado junto con éstas y el uso de tales composiciones en los métodos para tratar enfermedades y condiciones que están relacionadas con la función de piruvato cinasa (por ejemplo, función de PKM2), que incluye por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunes e hiperplasia prostática benigna (BPH).

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de fórmula (I):



(I)

en donde:

W, X, Y e Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son seleccionados independientemente a partir de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$, -OC(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$

$OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$ (en donde el punto de la unión a R^1 está en el lado izquierdo);

R^1 es seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$, o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R^a es independientemente seleccionado a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno como se describe en la presente (por ejemplo, tratando), que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, una sal

del mismo farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica del mismo.

En otras modalidades, se proporciona un método para modular (por ejemplo, incrementar o reducir) el nivel de actividad de PKM2 y/o glicólisis (por ejemplo, modular la capacidad endógena de una célula en un paciente para regular descendentemente PKM2) en un paciente en necesidad del mismo. El método comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente al paciente en necesidad del mismo, con ello modulando (por ejemplo, incrementando o reduciendo) el nivel de actividad de PKM2 y/o glicólisis en el paciente. En algunas modalidades, un compuesto o una composición descritos en la presente, se usa para mantener el PKM2 en su conformación activa o actividad de piruvato cinasa activada en la proliferación de células como un medio para desviar metabolitos de glucosa en catabólicos en lugar de procesos anabólicos en el paciente.

En otra modalidad, se proporciona un método para inhibir la proliferación celular en un paciente en necesidad del mismo. El método comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente al paciente en necesidad del mismo, con ello inhibiendo la proliferación celular en el paciente. Por ejemplo, este método puede inhibir el crecimiento de una célula transformada, por ejemplo, una célula de cáncer, o en general, inhibiendo el crecimiento en una célula dependiente de PKM2 que se somete a glicólisis aeróbica.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad o trastorno asociado con la función de PKM2 en un paciente en necesidad del mismo. El método comprende la etapa de administrar

una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente al paciente en necesidad del mismo, con ello tratando, previniendo o aliviando la enfermedad o trastorno en el paciente. En cierta modalidad, el modulador se proporciona en una composición farmacéutica. En cierta modalidad, el método incluye identificar o seleccionar un paciente quien podría beneficiarse de la modulación (por ejemplo, activación) de PKM2. Por ejemplo, el paciente puede ser identificado con base al nivel de actividad de PKM2 en una célula del paciente para el tratamiento de cáncer asociado con la función de PKM2. En otra modalidad, el paciente seleccionado es un paciente que sufre de o es susceptible a un trastorno o enfermedad identificado en la presente, por ejemplo, un trastorno caracterizado por crecimiento de célula indeseado o proliferación, por ejemplo, cáncer, obesidad, diabetes, aterosclerosis, restenosis y enfermedad autoinmune.

En otra modalidad, el compuesto descrito en la presente es administrado a una dosificación y frecuencia suficiente para incrementar la producción de lactato o fosforilación oxidativa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 representa una tabla de compuestos ejemplares y la actividad correspondiente del compuesto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

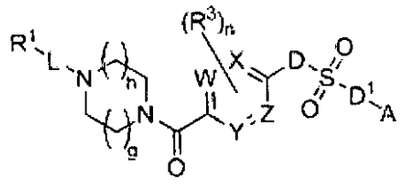
Los detalles de construcción y el arreglo de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos, no significa ser limitantes. Pueden ser practicadas o realizadas las modalidades en varias formas. También, la fraseología y terminología usada en la presente es para el propósito de descripción y no debe ser considerado como

limitante. El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene", "que contiene", "que involucra" y variaciones de los mismos de la presente, significa abarcar los puntos listados posteriormente y equivalentes del mismo, así como también puntos adicionales.

Compuestos

Descritos en la presente están compuestos y composiciones que modulan PKM2, por ejemplo, PKM2 activado. Los compuestos que modulan el PKM2, por ejemplo, PKM2 activado, pueden ser usados para tratar trastornos tales como trastornos neoplásicos (por ejemplo, cáncer), o trastornos relacionados con la grasa (por ejemplo, obesidad).

En una modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

W, X, Y e Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son seleccionados independientemente a partir de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$, $-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$

$OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$ (en donde el punto de la unión a R^1 está en el lado izquierdo);

R^1 es seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$, o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente seleccionado a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

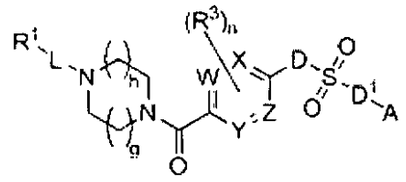
cada R^d es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2. En ciertas modalidades, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

W, X, Y e Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son seleccionados independientemente a partir de un enlace o NR^b;

A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

L es un enlace, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$, $-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$;

R^1 es seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$ o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un ciclilo opcionalmente sustituido; cada R^a es independientemente seleccionado a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, h es 1. En algunas modalidades, h es 2. En algunas modalidades, g es 1. En algunas modalidades, g es 2.

En algunas modalidades, tanto h como g son 1. En algunas modalidades, h es 1 y g es 2. En algunas modalidades, g es 1 y h es 2.

En algunas modalidades, W, X, Y y Z son CH. En algunas modalidades, al menos uno de W, X, Y y Z es N. En algunas modalidades, al menos dos de W, X, Y y Z son N. En algunas modalidades, al menos tres de W, X, Y y Z son N.

En algunas modalidades, W, X, Y, Z y los carbonos a los cuales están unidos forman un anillo piridilo. En algunas modalidades, W, X, Y, Z y los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo pirimidilo. En algunas modalidades, W, X, Y, Z y los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo piridazinilo.

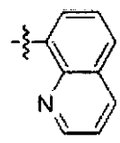
En algunas modalidades, W, X y Y son CH y Z es N.

En algunas modalidades, X, Y y Z son CH y W es N.

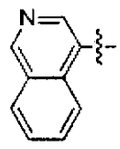
En algunas modalidades, D es NR^b y D^1 es un enlace. En algunas modalidades, D es un enlace y D^1 es NR^b. En algunas modalidades, tanto D como D^1 son NR^b. En algunas modalidades, R^b es alquilo (por ejemplo metilo o etilo). En algunas modalidades,

R^b es hidrógeno (H).

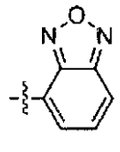
En algunas modalidades, A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 elementos (por ejemplo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, isoquinolilo, indolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, o benzoxazolilo). En algunas modalidades, A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 elementos que contiene N. En algunas modalidades, A es quinazolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-quinazolinilo o 4-quinazolinilo), quinoxalinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-quinoxalinilo), quinolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-quinolinilo o 8-quinolinilo), cinolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-cinolinilo), isoquinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido (7-indolilo), benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 7-benzoxazolilo), pirrolopiridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirrolopiridilo), pirrolopirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirrolopirimidilo), bencimidazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 7-bencimidazolilo), benztiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-benztiazolilo, 2-metil-4-benztiazolilo o 7-benztiazolilo), o benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-benzoxazolilo). En algunas modalidades, A es opcionalmente

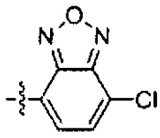


sustituido con halo. En algunas modalidades, A es



. En algunas modalidades, A es



modalidades, A es opcionalmente sustituido . En algunas modalidades, A es  .

En algunas modalidades, L es un enlace.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 1. En algunos aspectos de estas modalidades, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^c es halo (por ejemplo, fluoro) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^c son halo (por ejemplo, fluoro). En algunos aspectos de estas modalidades, un R^c es alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^c son alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi). En algunos aspectos de estas modalidades, dos R^c tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 2. En algunos aspectos de estas modalidades, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y cada uno de los otros R^c son hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, dos R^c tomados junto con el carbono al cual están unidos forman un cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo) y cada uno de los otros dos R^c son hidrógeno.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 3. En algunos aspectos de estas modalidades cada R^c es hidrógeno.

En algunas modalidades, L es -C(O)-.

En algunas modalidades, L es -O-C(O)-.

En algunas modalidades, L es $NR^bC(O)$- y R^b es H. En algunas modalidades, L es $NR^bC(S)$- y R^b es H.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m$-C(O)- y m es 1. En algunos aspectos de estas modalidades, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^c son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo).

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m$-C(O)- y m es 2. En algunos aspectos de estas modalidades, cada R^c es hidrógeno.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m$-C(O)- y m es 3. En algunos aspectos de estas modalidades, cada R^c es hidrógeno.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o *n*-butilo). En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o *n*-butilo. En algunas modalidades, R^1 es etilo o propilo (n-propilo o i-propilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2$-, -C(O)-, o -O(CO)-. En algunos aspectos de estas modalidades, L es -O(CO)-.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo sustituido con 1 incidencia de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o *n*-butilo). En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo, o n-propilo sustituido con 1 incidencia de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es -NHC(O)-.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo sustituido con 2

incidencias de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o *n*-butilo). En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo, o n-propilo sustituido con 2 incidencias de R^d. En algunas modalidades, R^1 es n-propilo sustituido con 2 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es ciano y el otro R^d es $-NR^aR^b$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a y R^b son hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, L es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene S, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunas modalidades, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-8 elementos sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, tiofenilo, piridilo, pirimidilo o pirazilo). En algunas modalidades, R^1 es piridilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), pirimidilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) o pirazinilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunas modalidades, R^1 es tiazolilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-tiazolilo o 5- tiazolilo). En algunas modalidades, R^1 es pirimidilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunas modalidades, R^1 es tiadiazolilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 4-tiadiazolilo). En algunas modalidades, R^1 es pirrolilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-pirrolilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, o $-O(CO)-$.En algunas modalidades, R^1 es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo).

En algunas modalidades, R^1 es piridilo (por ejemplo, 2-

piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo) sustituido con 1 incidencia de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-OC(O)R^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es $-CH_2-$. En algunas modalidades, R^1 es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo) sustituido con 2 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^d es $-C(O)OR^a$ y el otro R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^d son halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, L es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, R^1 es pirimidilo (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace.

En algunas modalidades, R^1 es pirimidilo (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) sustituido con 1 incidencia de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro).

En algunas modalidades, R^1 es pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace.

En algunas modalidades, R^1 es tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo). En algunos aspectos de

estas modalidades, L es -C(O)-.

En algunas modalidades, R^1 es tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo) sustituido con 1 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es -C(O)-.

En algunas modalidades, R^1 es tiofenilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-tiofenilo). En algunas modalidades, R^1 es tiofenilo.

En algunas modalidades, R^1 es tiadiazolilo (por ejemplo, 4-tiadiazolilo).

En algunas modalidades, R^1 es pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolilo).

En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo). En algunas modalidades, R^1 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^1 es ciclohexilo. En algunas modalidades, R^1 es ciclopentilo. En algún aspecto de estas modalidades, L es $-CH_2-C(O)-$. En alguna modalidad, R^1 es arilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, -C(O)-, o -O(CO)-.

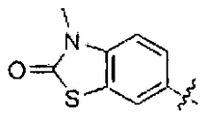
En algunas modalidades R^1 es arilo (por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, R^1 es fenilo. En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, -C(O)-, o -O(CO)-.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con 1 incidencia de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es orto sustituido. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es meta sustituido. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es para sustituido. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d

es halo (por ejemplo, fluoro, bromo o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, *n*-butilo o *n*-pentilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-C(O)R^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-SR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es ciano. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-NR^aR^b$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es haloalcoxi (por ejemplo, difluorometoxi o trifluorometoxi). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es $-OC(O)R^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es alquinilo (por ejemplo, 1-hexinilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo o *n*-pentilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es hidroxialquilo (por ejemplo, 2-hidroxiletilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^a y R^b son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es acilo (por ejemplo, acetilo) y R^b es hidrógeno. En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, o $-O(CO)-$.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con 2 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^d son halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^d son alquilo (por ejemplo,

metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro) y el otro R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro) y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro) y el otro es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es $-OR^a$ y el otro R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es $-OR^a$ y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^d son hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es halo (por ejemplo, fluoro) y el otro R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^d son hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y el otro R^d es alquilo (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas modalidades, dos R^d, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de estas modalidades, dos R^d, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo de 5-7 elementos opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de estas modalidades, dos R^d, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman la siguiente estructura:



En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, o $-O(CO)-$.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con 3 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, 3 R^d son halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, 2 R^d son halo (por ejemplo, fluoro o cloro) y 1 R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es halo (por ejemplo, fluoro o cloro), 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo) y 1 R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, 3 R^d son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, 2 R^d son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y 1 R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas modalidades, 2 R^d son halo (por ejemplo, fluoro o cloro) y 1 R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, 1 R^d es hidroxilo y 2 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, 3 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, 3 R^d son halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, o $-O(CO)-$.

En algunas modalidades, R^1 es fenilo sustituido con 4 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, 1

R^d es hidroxilo, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y 2 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es un enlace, $-CH_2-$, -C(O)-, o -O(CO)-.

En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

En algunas modalidades, R^1 es tetrahidrofuranilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo o 3-tetrahidrofuranilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^1 es tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo o 3-tetrahidrofuranilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es -C(O)-.

En algunas modalidades, R^1 es azetidinilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d (por ejemplo, 3-azetidinilo). En algunas modalidades, R^1 es azetidinilo (por ejemplo, 3-azetidinilo). En algunas modalidades, R^1 es azetidinilo (por ejemplo, 3-azetidinilo) sustituido con 1 incidencia de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, L es -C(O)-.

En algunas modalidades, R^1 es arilo biciclico de 10-14 elementos sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunas modalidades, R^d es naftilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunas modalidades, R^d es naftilo.

En algunas modalidades, L es un enlace, $-(CR^cR^c)_m-$, $-NR^bC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, -C(O)-, o -O(CO)-.

En algunas modalidades, L es un enlace y R^1 es alquilo, arilo o heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, alquilo, arilo o heteroarilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las

modalidades y aspectos anteriores.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y R^1 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las modalidades y aspectos anteriores.

En algunas modalidades, L es $-NR^bC(O)-$ y R^b es hidrógeno; y R^1 es arilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, arilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las modalidades y aspectos anteriores.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y R^1 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las modalidades y aspectos anteriores.

En algunas modalidades, L es $-C(O)-$ y R^1 es arilo, alquilo, o heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, arilo, alquilo, o heteroarilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las modalidades y aspectos anteriores.

En algunas modalidades, L es $-OC(O)-$ y R^1 es alquilo, arilo o heterociclilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, alquilo, arilo, o heterociclilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las modalidades y aspectos anteriores.

En algunas modalidades, L es $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$ y R^1 es heterociclilo o cicloalquilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d. En algunos aspectos de estas modalidades, heterociclilo o cicloalquilo de R^1 es como se describe en cualquiera de las modalidades y aspectos anteriores.

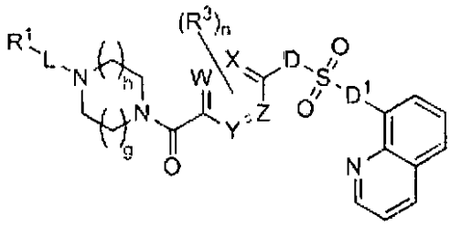
En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1.

En algunas modalidades, R^3 es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas modalidades, R^3 es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas modalidades, R^3 es halo (por ejemplo, fluoro o cloro). En algunas modalidades, R^3 es hidroxilo. En algunas modalidades, R^3 es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En algunas modalidades, n es 2.

En algunas modalidades, dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo heterociclilo. En algunas modalidades, ambos R^3 son $-OR^a$. En algunas modalidades, dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman  .

En ciertas modalidades, un compuesto es de la fórmula (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(II)

en donde L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En ciertas modalidades, A es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 incidencias de R^2,

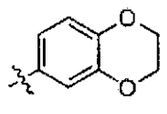
en donde cada R^2 es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, $-OR^a$, $-COOR^c$, o $-CONR^cR^c$; y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente. En algún aspecto de estas modalidades, D y D^1 son N. En algún aspecto de estas modalidades, al menos uno de W, X, Y y Z es N. En algún aspecto de estas modalidades, uno de W, Y y Z es N; h es 1 y g es 1.

En ciertas modalidades, A es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N); y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente. En algunas modalidades, A es un heteroarilo monocíclico de 5-8 elementos (por ejemplo, piridilo, pirimidilo, o pirazilo); y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente. En algunas modalidades, A es un heteroarilo monocíclico de 5-8 elementos que contiene N; y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente. En algunas modalidades, A es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo), o pirazilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazilo); y L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la

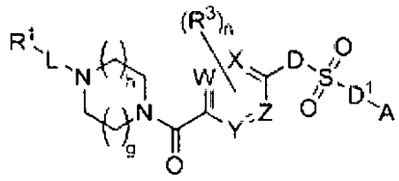
presente.

En algunas modalidades, A es sustituido con 1 incidencia de R^2; y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente. En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 es halo. En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 es fluoro (F). En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 es bromo (Br). En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 es cloro (Cl). En algunos aspectos de estas modalidades, R^2 es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades, A es sustituido con 2 incidencias de R^2; y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente. En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^2 son halo (por ejemplo, fluoro o fluoro y cloro). En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^2 son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^2 son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^2 es halo y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^2 es bromo (BR) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^2 es cloro (Cl) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, un R^2 es fluoro (F) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas modalidades, ambos R^2 son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas modalidades, dos $-OR^a$ tomados junto con los átomos de carbono a

los cuales están unidos, forman un heterociclilo. En algunas modalidades, A es  ; y D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

W, X, Y e Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son seleccionados independientemente a partir de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$, $-OC(O)-$, o $-C(O)NR^b-$;

R^1 es independientemente seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada de los cuales son sustituido con 0-3 incidencias de R^d;

cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$ o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente seleccionado a partir de alquilo y haloalquilo;

cada R^b es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

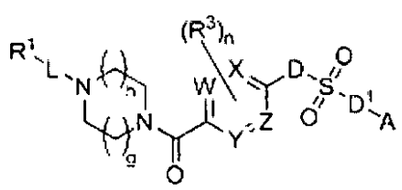
n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2. En algunos aspectos de esta invención, A, D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen en cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

W, X, Y e Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son seleccionados independientemente a partir de un enlace o NR^c;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^1 es independientemente seleccionado a partir de alquilo, opcionalmente sustituido arilo, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^3 es independientemente seleccionado a partir de halo, haloalquilo, alquilo, y $-OR^a$;

cada R^a es independientemente seleccionado a partir de alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^b es independientemente alquilo;

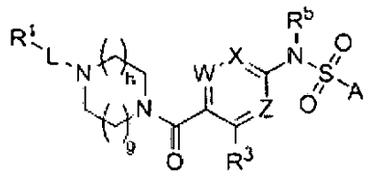
cada R^c es independientemente seleccionado a partir de hidrógeno o alquilo;

n es 0, 1, o 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2. En algunos aspectos de esta invención, A, D, D^1, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se definen en cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ib) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ib):

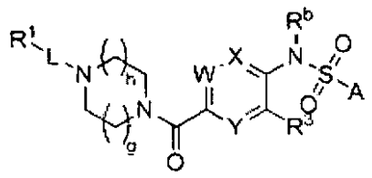


(Ib);

en donde A, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Z, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En algunas modalidades, X, W y Z son CH. En algunas modalidades, uno de X, W y Z es N y el otro dos de X, W y Z son CH.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic):

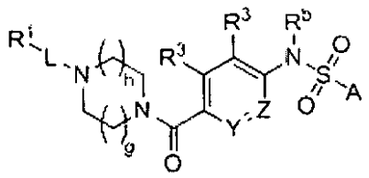


(Ic)

en donde A, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En algunas modalidades, X, Y y W son CH. En algunas modalidades, uno de X, Y y W es N y el otro dos de X, Y y W son CH.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Id) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Id):

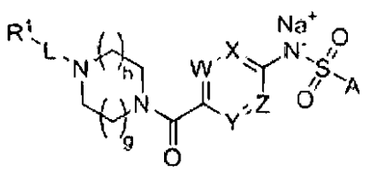


(Id)

en donde A, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En algunas modalidades, Y y Z son CH. En algunas modalidades, uno de Y y Z es N y uno de Y y Z es CH.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ie) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ie):



(Ie)

en donde A, L, R^1, R^3, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, Z, m, h y g son como se definen anteriormente en la fórmula (I) o cualquiera de las modalidades o aspectos descritos en la presente.

En ciertas modalidades, compuestos ejemplares de fórmula I incluyen los compuestos descritos en la Figura 1 y en los Ejemplos. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente modula PKM2 interactuando (por ejemplo, enlazando) con

el paquete de enlace FBP. Por ejemplo, un compuesto descrito en la presente puede competir con el enlace de FBP en PKM2.

En algunas modalidades un compuesto descrito en la presente tiene una o más propiedades descritas aquí, por ejemplo, una o más de las siguientes propiedades: es un modulador alostérico (por ejemplo, activador); modula la liberación de FBP (por ejemplo, promueve); es un modulador (por ejemplo, agonista) de FBP, por ejemplo, un agonista el cual se enlaza con una afinidad inferior, aproximadamente la misma, o superior que la que lo hace FBP; modula (por ejemplo, promueve) la disolución de PKM2 tetramérico; modula (por ejemplo, promueve) el montaje de PKM2 tetramérico; modula selectivamente (por ejemplo, activa) PKM2 sobre al menos una otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectivo para PKM2 sobre PKR, PKM1, o PKL; tiene una afinidad para PKM2 la cual es mayor que su afinidad por al menos otra isoforma de PK, por ejemplo, PKR, PKM1, o PKL.

En otra modalidad, el activador de PKM2 utilizado en los métodos y composiciones descritos en la presente, opera por o tiene uno o más de los siguientes mecanismos o propiedades:

a. es un activador alostérico de PKM2;

b. modula (por ejemplo, estabiliza) el enlace de FBP en un paquete de enlace de PKM2;

c. modula (por ejemplo, promueve) la liberación de FBP a partir de un paquete de enlace de PKM2;

d. es un modulador (por ejemplo, un agonista), por ejemplo, un análogo, de FBP, por ejemplo, un agonista el cual se enlaza a PKM2 con una afinidad inferior, aproximadamente la misma, o superior que la que lo hace FBP;

e. modula (por ejemplo, promueve) la disolución de PKM2 tetramérico;

f. modula (por ejemplo, promueve) el montaje de PKM2 tetramérico;

g. modula (por ejemplo, estabiliza) la conformación tetramérica de PKM2;

h. modula (por ejemplo, promueve) el enlace de un polipéptido que contiene fosfotirosina a PKM2;

i. modula (por ejemplo, promueve) la capacidad de un polipéptido que contiene fosfotirosina para inducir liberación de FBP a partir de PKM2, por ejemplo, induciendo un cambio en la conformación de PKM2, por ejemplo, en la posición de Lys 433, con ello, obstaculizando la liberación de FBP;

k. se enlaza a o cambia la posición de Lys 433 con relación al paquete de enlace FBP;

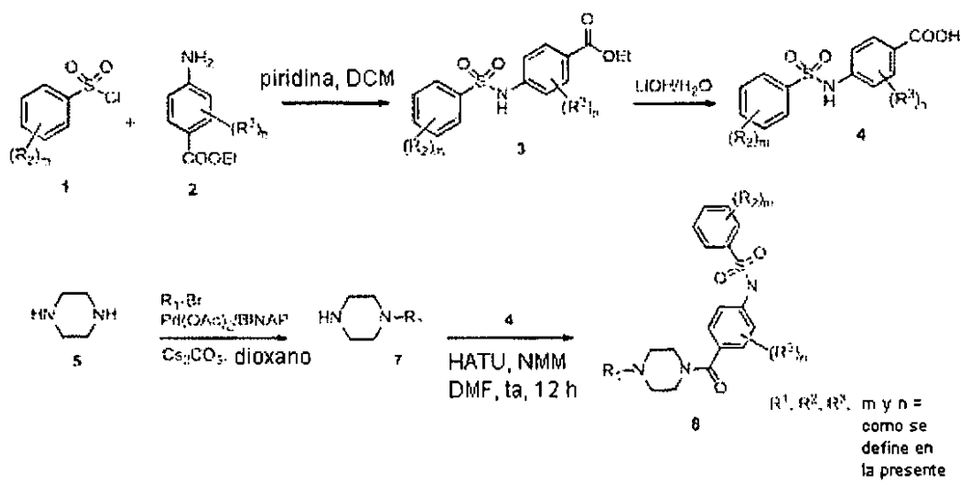
l. modula selectivamente (por ejemplo, activa) PKM2 sobre al menos otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectivo para PKM2 sobre uno o más de PKR, PKM1, o PKL;

m. tiene una afinidad para PKM2 la cual es mayor que su afinidad para al menos, otra isoforma de PK, por ejemplo, PKR, PKM1, o PKL.

Un compuesto descrito en la presente, puede ser probado por su capacidad para activar PKM2. Por simplicidad, la actividad de activación de estos compuestos es representada como un AC_{50} en la Figura 1 y a través de la solicitud. Compuestos ejemplares son mostrados en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, "A" se refiere a un activador de PKM2 con un EC_{50} < 100 nM. "B" se refiere a un activador de PKM2 con un EC_{50} entre 100 nM y 500 nM. "C" se refiere a un activador de PKM2 con un EC_{50} entre 500 nM y 1000 nM. "D" se refiere a un activador de PKM2 con un EC_{50} entre 1 μM y 10 μM. "E" se refiere a un dato que no está disponible.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser elaborados usando una variedad de técnicas sintéticas.

Esquema de Reacción 1



El Esquema de Reacción 1 anterior, es un esquema de reacción ejemplar que representa una síntesis representativa de ciertos compuestos descritos en la presente. Cloruro de sulfonilo **1** se hace reaccionar con amina **2** bajo condiciones de acoplamiento estándar para producir el éster **3**. La hidrólisis de **3** usando hidróxido de litio genera el ácido carboxílico **4**. La Piperazina (**5**) con el bromuro apropiado bajo condiciones de acoplamiento de paladio estándar, proporciona **7**. El ácido carboxílico **4** es entonces tratado con derivado de piperazina **7** para producir un compuesto final **8**.

Como se puede apreciar por el experto en la técnica, métodos para sintetizar los compuestos de las fórmulas aquí, serán evidentes para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Adicionalmente, las varias etapas sintéticas pueden ser realizadas en una secuencia u orden alterno para dar los

compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en sintetizar los compuestos descritos en la presente, se conocen en la técnica e incluyen por ejemplo, aquellos tales como se describe en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995), y ediciones subsecuentes de los mismos.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo, ocurren como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros únicos, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de estos compuestos son expresamente incluidas dentro del alcance. A menos que se indique de otro modo, cuando un compuesto es nombrado o representado por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende representar todos los estereoisómeros posibles del compuesto. Los compuestos proporcionados junto con éstos pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación del enlace, por ejemplo, restricción que resulta de la presencia de un enlace doble o un anillo. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* están expresamente incluidos.

Los compuestos proporcionados en la presente (por ejemplo, de fórmula I), pueden también comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio), y ^{3}H (T o

tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{12}C, ^{13}C, y ^{14}C; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{16}O y ^{18}O; y similares. Los compuestos proporcionados en la presente, también pueden ser representados en formas tautoméricas múltiples, en tales casos, expresamente incluyente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente, aún aunque solamente una forma tautomérica única pueda ser representada (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede resultar en la alquilación en sitios múltiples; todos los productos de reacción están expresamente incluidos). Todas las formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos aquí están expresamente incluidas.

Los compuestos proporcionados en la presente incluyen los compuestos mismos, así como también sus sales y sus profármacos, si son aplicables. Una sal, por ejemplo, puede ser formada entre un anión y un sustituyente positivamente cargado (por ejemplo, amino), sobre un compuesto descrito en la presente. Aniones adecuados incluyen cloro, bromo, yodo, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato y acetato. Del mismo modo, una sal puede también ser formada entre un catión y un sustituyente negativamente cargado (por ejemplo, carboxilato) sobre un compuesto descrito en la presente. Cationes adecuados incluyen ión de sodio, ión de potasio, ión de magnesio, ión de calcio y un catión de amonio, tal como un ión de tetrametilamonio. Ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, los cuales, después de la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

Los compuestos proporcionados en la presente, pueden

ser modificados adjuntando funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigiendo a un tejido particular. Tales modificaciones son conocidas en el arte e incluyen aquellas las cuales incrementan la penetración biológica en un compartimiento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), incremento de disponibilidad oral, incremento de solubilidad para permitir la administración por inyección, alterar el metabolismo y alterar la velocidad de excreción.

En una modalidad alterna, los compuestos descritos en la presente, pueden ser usados como plataformas o andamiajes que pueden ser utilizados en técnicas de química combinatorial para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de compuestos. Tales derivados y bibliotecas de compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que poseen una actividad particular. Técnicas combinatoriales adecuadas para utilizar los compuestos descritos en la presente, se conocen en la técnica como se ejemplifica por Obrecht, D. y Villalgrodo, J.M., *Solid-Supported Combinatorial y Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), e incluyen aquellas tales como las técnicas de síntesis de "división y combinación" o "paralela", técnicas de fase de solución y fase sólida y técnicas codificantes (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. De este modo, una modalidad se refiere a un método para usar los compuestos descritos en la presente para generar derivados o bibliotecas químicas que comprenden: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de cavidades; 2) proporcionar uno o más compuestos identificados por los métodos descritos en la presente en cada cavidad; 3) proporcionar

uno o más químicos adicionales en cada cavidad; 4) aislar uno o más productos resultantes de cada cavidad. Una modalidad alterna se refiere a un método para usar los compuestos descritos en la presente, para generar derivados o bibliotecas químicas que comprenden: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en la presente unidos a un soporte sólido; 2) tratar uno o más compuestos identificados por métodos descritos en la presente, unidos a un soporte sólido con uno o más químicos adicionales; 3) aislar uno o más productos resultantes del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, "etiquetas" o identificador o porciones etiquetantes, pueden ser unidas y/o separadas de los compuestos descritos aquí o sus derivados, para facilitar el rastreo, identificación o aislamiento de los productos deseados o sus intermediarios. Tales porciones son conocidas en el arte. Los químicos usados en los métodos mencionados anteriormente, pueden incluir por ejemplo, solvente, reactivos, catalizadores, reactivos de grupo protector y grupo desprotector y similares. Ejemplos de tales químicos son aquellos que aparecen en los varios textos de química de grupo protector y sintético y tratados referenciados en la presente.

Definiciones

El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_1-C_{12} indica que el grupo puede tener de 1 hasta 12 (inclusivo) átomos de carbono en este. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos

de hidrógeno son reemplazados por halo, e incluye porciones de alquilo en los cuales todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a una porción alquilo en la cual un átomo de hidrógeno de alquilo es reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los cuales más de un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluye grupos bencilo, 3-feniletilo, 3- fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrilo y tritilo.

El término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, y $CH_2CH_2CH_2-$.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluye, pero no se limita a grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de enlace doble puede opcionalmente ser el punto de unión del sustituyentes alquenilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-12 átomos de carbono y caracterizado en que tiene uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluye, pero no se limita a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbono de enlace triple pueden opcionalmente ser el punto de unión del sustituyente alquinilo.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refiere a radicales -NH(alquilo) y $-NH(alquilo)_2$ respectivamente. El término "aralquilamino" se refiere al radical -NH(aralquilo). El término alquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquilo)NH-alquilo-; el término dialquilaminoalquilo se refiere a un radical $(alquilo)_2N$-alquilo-. El término "alcoxi" se refiere a un radical

-O-alquilo. El término "mercapto" se refiere a un radical SH. El término "tioalcoxi" se refiere a un radical -S-alquilo. El término tioariloxi se refiere a un radical -S-arilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde cualquier átomo de anillo capaz de sustitución puede ser sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Ejemplos de porciones arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo y antracenilo.

El término "cicloalquilo" como se emplea en la presente, incluye grupos de hidrocarburo no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen 3 hasta 12 carbonos. Cualquier átomo de anillo sustituible puede ser sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos fusionados o espiro. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refiere a estructuras de anillo no aromático de 3 hasta 14 elementos (por ejemplo, anillos de 3 hasta 14 elementos, más preferible anillos de 3 hasta 7 elementos), cuyas estructuras de anillo incluyen uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S. Los grupos heterociclilo o heterociclilo pueden contener anillos fusionados o espiro. Heterociclos pueden también ser policiclos, con cada grupo que tiene, por ejemplo elementos de 5-7 anillos. El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras de heterociclilo saturadas o parcialmente saturadas. El término

"heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático de 5-14 elementos (es decir, monocíclico de 5-8 elementos, bicíclico de 8-12 elementos o tricíclico de 11-14 elementos) que tienen heteroátomos de 1-3 anillos si es monocíclico, heteroátomos de 1-6 anillos si es bicíclico o heteroátomos de 1-9 anillos si es tricíclico, los heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de O, N y S (por ejemplo, heteroátomos de 1-3, 1-6 o 1-9 anillos de N, O u S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo del anillo sustituible puede ser sustituido (por ejemplo por uno o más sustituyentes). Grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatiina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbalina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tal como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas y similares. El anillo heterocíclico o heteroarilo puede ser sustituido en una o más posiciones con los sustituyentes como se describió en la presente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfanato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquitio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una porción aromática o heteroaromática, $-CF_3$, -CN o similares.

El término "heterociclilalquilo", como se usa en la

presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo parcialmente saturados, no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen 5 hasta 12 carbonos, preferiblemente 5 hasta 8 carbonos. El carbono insaturado puede opcionalmente ser el punto de unión del sustituyente cicloalquenilo. Cualquier átomo de anillo sustituible puede ser sustituido (por ejemplo, uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquenilo pueden contener anillos fusionados o espiro. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de porciones de cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilo, ciclohexadienilo o norbernenilo.

El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo parcialmente saturado, no aromático monocíclico de 5-10 elementos, bicíclico de 8-12 elementos o tricíclico de 11-14 elementos que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, los heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S (por ejemplo, heteroátomos de 1-3, 1-6 o 1-9 anillos de N, O u S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El carbono insaturado o el heteroátomo puede opcionalmente ser el punto de unión del sustituyente heterocicloalquenilo. Cualquier átomo del anillo sustituible puede ser sustituido (por ejemplo, uno o más sustituyentes). Los grupos heterocicloalquenilo pueden contener anillos fusionados. Los anillos fusionados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Ejemplos de heterocicloalquenilo incluye pero no se limita a tetrahidropiridilo e dihidropiranilo.

Los términos "heteralquilo" y "heteroaralquilo", como

se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos del anillo de los compuestos proporcionados en la presente incluyen N-O, S(O) y $S(O)_2$.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, los cuales forman un carbonilo cuando se unen al carbono, un N-óxido cuando se unen al nitrógeno, y un sulfuro o sulfona cuando se unen a un azufre.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alcoxicarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterociclocarbonilo, o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede además ser sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes).

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, arilo, o heteroarilo en cualquier átomo sustituible del grupo. Cualquier átomo sustituible puede ser sustituido. A menos que se especifique de otra forma, tales sustituyentes incluyen, sin limitación, alquilo (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF_3), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, alcoxi, haloalcoxi (por ejemplo, perfluoroalcoxi tal como OCF_3), halo, hidroxi, carboxi, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquilo amino, SO_3H, sulfato, fosfato, metilendioxi (-O-CH_2-O- en donde los oxígenos está unidos a los átomos vecinos), etilendioxi, oxo (no hay sustituyentes en heteroarilo), tioxo (por ejemplo, C=S) (no hay

un sustituyente en heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), $S(O)_n$alquilo (en donde n es 0-2), $S(O)_n$ arilo (en donde n es 0-2), $S(O)_n$ heteroarilo (en donde n es 0-2), $S(O)_n$ heterociclilo (en donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente cualquiera de uno, o cualquier subserie de los sustituyentes antes mencionados. En otro aspecto, un sustituyente puede por sí mismo ser sustituido con cualquiera de uno de los sustituyentes anteriores.

El término "selectivo" significa modulación al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces o 10 veces mayor (por ejemplo, activación) de PKM2 que PKM1.

El término "activador" como se usa en la presente, significa un agente que (mediblemente) incrementa la actividad de un piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2) o provoca actividad de piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2) para incrementar a un nivel mayor que niveles basales de PKM2 de actividad. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto causado por un ligando natural (por ejemplo, FBP). El efecto activador causado por un compuesto proporcionado en la presente puede ser el mismo, o a uno mayor, o a uno menor que prolonga el efecto de activación causado por un ligando natural, pero el mismo tipo de efecto causado. Un compuesto proporcionado en la presente se puede evaluar para determinar si un activador midiendo ya sea directamente o

indirectamente la actividad del piruvato cinasa cuando se somete al compuesto. La actividad de un compuesto proporcionado en la presente se puede medir, por ejemplo, contra una sustancia de control. En algunos casos, la actividad medida del compuesto de prueba es para activación de PKM2. La actividad de PKM2 se puede medir, por ejemplo, monitoreando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representa metilo, etilo, fenilo, trifluorometansulfonilo, nanofluorobutansulfonilo, p-toluensulfonilo y metansulfonilo, respectivamente. Una lista más comprensiva de las abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos de experiencia ordinaria en la técnica en la primera emisión de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry;* esta lista es típicamente presentada en una tabla titulada Standard List of Abbreviations. Las abreviaturas contenidas en la lista, y todas las abreviaturas utilizadas por químicos orgánicos de experiencia ordinaria en la técnica se incorporan para referencia.

Métodos para evaluar compuestos

Los compuestos descritos en la presente, se pueden evaluar por su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, PKM2 activo) por métodos conocidos en la técnica. Métodos ejemplares incluyen poner en contacto el compuesto con un ensayo a base de célula el cual permite la valoración de la capacidad para modular (por ejemplo, activar) PKM2. Por ejemplo, el compuesto candidato puede estar en contacto con una célula y medir el consumo de oxígeno o producción de lactato. Un cambio en fosfoenolpiruvato celular, un cambio en glicerol-fosfato, un cambio en ribosa o desoxirribosa, un cambio en síntesis de lípido, o un cambio en

conversión de glucosa para lípido o ácidos nucleicos o aminoácidos o proteína también se pueden usar para evaluar un compuesto para su capacidad de modular PKM2 (por ejemplo, PKM2 activado). La evaluación puede también incluir medir un cambio en piruvato o una determinación de una alternación en potencial de membrana mitocondrial, por ejemplo, como se midió por tintes potenciométricos fluorescentes.

PKM1 y PKM2 para uso en el método de selección/prueba se pueden producir por cualquier método conocido en la técnica para expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, ácido nucleicos que codifican el polipéptido deseado se pueden introducir en varios tipos celulares o sistemas libres de célula para expresión. Sistemas de expresión eucariótica (por ejemplo, líneas celulares COS, HEK293T, CHO y NIH) y procariótica (por ejemplo, E. coli) se pueden generar en los cuales una secuencia PKM se introduce en un plásmido u otro vector, en los cuales después se usa para transformar células vivientes. Constructos en los cuales la ADNc PKM contiene el armazón de lectura abierto completo, o un fragmento del mismo biológicamente activo, se insertan en la orientación correcta en un plásmido de expresión y se pueden usar para expresión de proteína. Los sistemas de expresión procariótica y eucariótica permiten la expresión y recuperación de proteínas de fusión en las cuales la proteína PKM está covalentemente enlazada a una molécula de etiqueta en ya sea el lado amino terminal carboxi terminal, lo cual facilita la identificación y/o purificación. Ejemplos de etiquetas que se pueden usar incluyen etiquetas de hexahistidina, HA, FLAG y epítope c-myc. Un sitio de desdoblamiento enzimático o químico se puede diseñar por ingeniería entre la proteína PKM y la molécula de etiqueta de forma que la etiqueta se pueda remover después de

la purificación.

La actividad de la enzima PKM medida en el ensayo de selección/prueba se puede medir por, por ejemplo, monitorear la concentración de un sustrato (por ejemplo, ATP o NADH) presente en la mezcla de reacción. El piruvato, producido por la actividad enzimática de piruvato cinasa, se convierte en lactato por lactado deshidrogenasa, lo cual requiere el consumo de NADH (NADH → NAD+). De esta forma, la actividad de PKM2 puede ser indirectamente medir monitoreando el consumo de NADH a través de, por ejemplo, ensayos fluorescentes. Adicionalmente, la actividad de la enzima PKM2 puede ser indirectamente monitorear midiendo la producción de ATP, como ATP se produce cuando el fosfoenolpiruvato se convierte a piruvato. Métodos para monitorear la cantidad de sustrato en una mezcla de reacción incluye, por ejemplo, ensayos de absorbancia, fluorescencia, dispersión Raman, fosforescencia, luminiscencia, luciferasa, y radioactividad.

El procedimiento de selección requiere la presencia de componentes específicos en la mezcla de reacción. Los componentes utilizados en el ensayo, incluye por ejemplo, un nucleósido difosfato (por ejemplo, ADP), fosfoenolpiruvato, NADH, lactato deshidrogenasa, FBP, un agente de reducción (por ejemplo, ditiotreitol), un detergente (por ejemplo, Brij 35), glicerol, y un solvente (por ejemplo, DMSO). Condiciones de reacción ejemplares se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente de Condición de Reacción	Cantidad en Ensayo de Activación
ADP	0.1-5.0 mM
Fosfoenolpiruvato	0.1-5.0 mM
NADH	10-1000 µM
Lactato deshidrogenasa	0.1-10 unidades
Fructuosa-1,6-bifosfato	0
DTT	0.1-50 mM
Brij 35	0.01-1%
Glicerol	0.1-10%
Piruvato cinasa M2 (usado para selección)	1-100 pg
DMSO	1-10%

Compuestos útiles como activadores PKM2 son aquellos que demuestran especificidad y activación de enzima PKM2 en la ausencia de FBP a un nivel mayor que de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, o 100% en la presencia de FBP. Además, los compuestos se pueden evaluar en la presencia o ausencia de un péptido de fosfotirosina. El péptido de fosfotirosina enlazado a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 de una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Los compuestos que se enlazan a PKM2 y cierran la enzima en la confirmación activa aún en la presencia de un péptido de fosfotirosina pueden conducir a la pérdida de control alostérico de PKM2 necesario para cambiar los intermediarios bioquímicos de la glicólisis en biosíntesis de los otros intermediarios. Así, a su vez, puede conducir a inhibición del crecimiento de células cancerígenas, células inmunes

activadas y células de grasa.

Métodos de Tratamiento

En una modalidad, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno como se describe en la presente (por ejemplo, tratar) comprende administrar un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto o composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (I-a), (II) o en la Figura 1).

Los compuestos y composiciones descritas en la presente se pueden administrar a células en cultivo, por ejemplo, in vitro o ex vivo, o a un sujeto, por ejemplo in vivo, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, que incluyen aquellos descritos en la presente posteriormente.

Como se usa en la presente, el término "trata" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo compuesto a un sujeto, por ejemplo, un paciente, o aplicación o administración del compuesto a un tejido aislado o célula, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, el cual tiene in trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describió en la presente), un síntoma de un trastorno, o una predisposición hacia un trastorno, con el propósito de cura, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, medrar o afectar el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (por ejemplo, para prevenir al menos un síntoma del trastorno o para retardar el inicio de al menos un síntoma del trastorno).

Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto efectiva para tratar un trastorno, o una "cantidad

terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto la cual es efectiva, en administración de dosis única o múltiple a un sujeto, tratar una célula, o curar, aliviar, mitigar o mejorar un sujeto con un trastorno más allá del esperado en la ausencia del tratamiento.

Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto efectivo para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente efectiva" del compuesto se refiere a una cantidad efectiva, en administración de dosis única o múltiple al sujeto, prevenir o retrasar la ocurrencia del inicio o reincidencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" se planea incluir animales humanos o no humanos. Sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente o un sujeto normal. El término "animales no humanos" incluyen todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, réptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y agrícolamente útiles, por ejemplo, oveja, perro, gato, vaca, cerdo, etc.

Trastornos Neoplásicos

Un compuesto o composición descrita en la presente se puede usar para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónoma, por ejemplo, un estado o condición anormal caracterizado por crecimiento celular proliferativo. Trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores que se origina de la próstata,

colon, pulmón, mama e hígado), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. Cánceres prevalentes incluyen: cánceres de mama, próstata, colon, pulmón, hígado y pancreático. El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad efectiva para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa de tumor reducida, etc.

Los métodos descritos son útiles en la prevención y tratamiento de cáncer, que incluye por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejido blando y metástasis de los mismos. Los métodos descritos también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Tumores sólidos ejemplares incluyen malignidades (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los sistemas de órganos variados, tal como aquellos de tractos pulmonar, mama, linfoide, gastrointestinal (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renal, urotelial o testicular), faringe, próstata y ovario. Adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de célula renal, cáncer de hígado, carcinoma de célula no pequeña del pulmón, y cáncer del intestino delgado.

Otros cánceres ejemplares incluyen: Leucemia Linfoblástica Aguda en Adulto; Leucemia Linfoblástica Aguda en Menores de Edad; Leucemia Mieloide Aguda en Adulto; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma Adrenocortical en Menores de Edad; Linfoma relacionada a SIDA; Malignidades relacionadas a SIDA; Cáncer Anal; Astrocitoma en Cerebelo de Menores de Edad; Astrocitoma en Cerebro de Menores de Edad; Cáncer del Conducto Biliar, Extrahepático; Cáncer de Vejiga; Cáncer de Vejiga en Menores de Edad; Cáncer Óseo, Osteosarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno; Glioma Troncal del Cerebro en Menores de Edad; Tumor de

Cerebro en Adulto; Tumor de Cerebro en Glioma Troncal del Cerebro de Menores de Edad; Tumor Cerebral de Astrocitoma Cerebelar en Menores de Edad, Tumor del Cerebro de Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno en Menores de Edad; Tumor del Cerebro de Ependioma en Menores de Edad, Tumor del Cerebro de Meduloblastoma en Menores de Edad; Tumor del Cerebro de Tumores Neuroectodermales Primitivos Suprasensoriales en Menores de Edad; Tumor del Cerebro de Trayectoria Visual y Glioma Hipotalámico en Menores de Edad; Tumor del Cerebro en Menores de Edad (Otros); Cáncer de Mama; Cáncer de Mama y Embarazo; Cáncer de Mama en Menores de Edad; Cáncer de Mama en Macho; Adenomas Bronquial/Carcinoides en Menores de Edad; Tumor Carcinoide en Menores de Edad; Tumor Carcinoide en Gastrointestinal; Carcinoma Adrenocortical; Carcinoma en Célula Isleta; Carcinoma Primario Desconocido; Linfoma del Sistema Nervioso Central Primario; Astrocitoma Cerebelar en Menores de Edad; Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno en Menores de Edad, Cáncer Cervical; Cánceres Menores de Edad; Leucemia Linfocítica Crónica; Leucemia Mielógena Crónica; Trastornos Mieloproliferativos Crónicos; Sarcoma de la Célula Clara de Cubiertas del Tendón; Cáncer de Colon; Cáncer Colorrectal en Menores de Edad; Linfoma de Célula T Cutáneo; Cáncer Endometrial; Ependimoma en Menores de Edad; Cáncer Epitelial de Ovario; Cáncer Esofágico; Cáncer Esofágico en Menores de Edad; Familia de Ewing de Tumores; Tumor de la Célula Germinal Extracraneal en Menores de Edad; Tumor de la Célula Germinal Extragonadal; Cáncer del Conducto Biliar Extrahepático; Cáncer del Ojo de Melanoma Intraocular; Cáncer del Ojo de Retinoblastoma; Cáncer de la vesícula biliar; Cáncer Gástrico (Estómago); Cáncer Gástrico (Estómago) en Menores de Edad; Tumor Carcinoide Gastrointestinal; Tumor de la Célula Germinal

Extracraneal en Menores de Edad; Tumor de la Célula Germinal Extragonadal; Tumor de la Célula Germinal en Ovario; Tumor Trifoblásico Gestacional; Glioma Troncal Cerebral en Menores de Edad; Glioma de la Trayectoria Visual e Hipotalámica en Menores de Edad; Leucemia en Célula Pilosa; Cáncer de Cabeza y Cuello; Cáncer Hepatocelular (Hígado) en Adulto (Primario); Cáncer Hepatocelular (Hígado) en Menores de Edad (Primario); Linfoma de Hodgkin en Adulto; Linfoma de Hodgkin en Menores de Edad; Linfoma de Hodgkin Durante el Embarazo; Cáncer Hipofaríngeo; Glioma Hipotalámico y de la Trayectoria Visual en Menores de Edad; Melanoma Intraocular; Carcinoma de la Célula Isleta (Páncreas Endocrino); Sarcoma de Kaposi; Cáncer de Riñón; Cáncer de Laringe; Cáncer de Laringe en Menores de Edad; Leucemia Aguda Linfoblástica en Adulto; Leucemia Aguda Linfoblástica en Menores de Edad; Leucemia Aguda Mieloide en Adulto; Leucemia Aguda Mieloide en Menores de Edad; Leucemia Crónica Linfocítica; Leucemia Crónica Mielógena; Leucemia de la Célula Pilosa; Cáncer de Labio y Cavidad Oral; Cáncer de Hígado en Adulto (Primario); Cáncer de Hígado en Menores de Edad (Primario); Cáncer de Pulmón de la Célula no Pequeña; Cáncer de Pulmón de la Célula Pequeña; Leucemia Linfoblástica Aguda en Adulto; Leucemia Linfoblástica Aguda en Menores de Edad; Leucemia Linfocítica Crónica; Linfoma relacionada a SDA; Linfoma del Sistema Nervioso Central (Primario); Linfoma de la Célula T Cutánea; Linfoma de Hodgkin en Adulto; Linfoma de Hodgkin en Menores de Edad; Linfoma de Hodgkin Durante el Embarazo; Linfoma no de Hodgkin en Adulto; Linfoma no de Hodgkin en Menores de Edad; Linfoma no de Hodgkin durante el Embarazo; Linfoma del Sistema Nervioso Central Primario; Macroglobulinemia de Waldenstrom en Cáncer de Mama en Macho; Mesotelioma Maligno en Adulto; Mesotelioma Maligno en Menores de

Edad; Tioma Maligno; Meduloblastoma en Menores de Edad; Melanoma; Melanoma Intraocular; Carcinoma de la Célula Merkel; Mesotieloma Maligno; Cáncer de Cuello Escamoso Metastásico con Primario Oculto; Síndrome de Neoplasia Endócrino Múltiple en Menores de Edad; Mieloma Múltiple/Neoplasma de la Célula de Plasma; Micosis Fungoide; Síndromes Mielodisplásicos; Leucemia Mielógena Crónica; Leucemia Mieloide Aguda en Menores de Edad; Mieloma Múltiple; Trastornos Mieloproliferativos Crónicos; Cáncer de Cavidad Nasal y Seno Paranasal; Cáncer Nasofaríngeo; Cáncer Nasofaríngeo en Menores de Edad; Neuroblastoma; Linfoma no de Hodgkin en Adulto; Linfoma no de Hodgkin en Menores de Edad; Linfoma no de Hodgkin durante el Embarazo, Cáncer de Pulmón de la Célula no Pequeña, Cáncer Oral en Menores de Edad; Cáncer de la Cavidad Oral y Labio; Cáncer Orofaríngeo; Osteosarcoma/Histiocitoma Fibroso Maligno Óseo; Cáncer de ovario en Menores de Edad; Cáncer Epitelial del Ovario; Tumor de la Célula Germinal del Ovario; Tumor Potencial Maligno Bajo de Ovario; Cáncer Pancreático; Cáncer Pancreático en Menores de Edad; Cáncer Pancreático de Células Isleta; Cáncer del Seno Paranasal y Cavidad Nasal; Cáncer Paratiroides; Cáncer de Pene; Feocromocitoma; Tumores Neuroectodermales Pineal y Supratentorial Primitivo en Menores de Edad; Tumor Pituitario; Neoplasma de Célula de Plasma/Mieloma Múltiple; Blastoma Pleuropulmonar; Cáncer durante el Embarazo y de Mama; Linfoma Durante el Embarazo y de Hodgkin; Linfoma del Sistema Nervioso Central Primario; Cáncer Hepático Primario de adulto; Cáncer Hepático Primario, en Menores de Edad; Cáncer de Próstata; Cáncer Rectal; Cáncer de Células Renales (Riñón); Cáncer de Células Renales, en Menores de Edad; Cáncer de Células Transicionales, Pelvis Renal y Uréter; Retinoblastoma; Rabdomiosarcoma, en Menores de Edad; Cáncer de Glándulas

Salivares; Cáncer de Glándulas Salivares, en Menores de Edad; Sarcoma, Tumores Familiares Ewing; Sarcoma Kaposi; Sarcoma (Osteosarcoma)/Histiocitoma Fibroso Maligno de Huesos; Sarcoma, Rabdomiosarcoma, en Menores de Edad; Sarcoma, Tejido Blando, en Adultos; Sarcoma, Tejido Blando, en Menores de Edad; Síndrome de Sezary; Cáncer de Piel; Cáncer de Piel, en Menores de Edad; Cáncer de Piel (Melanoma); Carcinoma de Piel, Células Merkel; Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas; Cáncer de Intestino Delgado; Sarcoma de Tejido Blando, en Adulto; Sarcoma de Tejido Blando, en Menores de Edad; Cáncer Escamoso de Cuello Metastásico Primario Oculto; Cáncer de Estómago (Gástrico); Cáncer de Estómago (Gástrico), en Menores de Edad; Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriales, en Menores de Edad; Linfoma de Células-T, Cutáneo; Cáncer Testicular; Timoma, en Menores de Edad; Timoma, Maligno; Cáncer de Tiroides, Cáncer de Tiroides en Menores de Edad; Cáncer de Células Transicionales de la Pelvis Renal y Uréter; Tumor Trifoblásico, Gestacional; Cáncer de Sitio Primario Desconocido, en Menores de Edad; Cánceres Inusuales en Menores de Edad; Cáncer de Células Transicionales, Uréter y Pelvis Renal; Cáncer Uretral; Sarcoma Uterino; Cáncer Vaginal; Trayectoria Visual y Glioma Hipotalámico, en Menores de Edad; Cáncer Bulbar; Macroglobulinemia de Waldenstrom; y Tumor de Wilms. Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente, también pueden ser tratadas o prevenidas de conformidad con los métodos descritos en la presente.

Terapias de Combinación de Cáncer

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra junto con uno o más tratamientos de cáncer

adicionales. Tratamientos de cáncer ejemplares incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapias de anticuerpo, inmunoterapia y terapia hormonal. Ejemplos de cada uno de estos tratamientos se proporcionan abajo.

Quimioterapia

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente es administrado con una o más quimioterapias. La quimioterapia es el tratamiento de cáncer con fármacos que pueden destruir células de cáncer. "Quimioterapia", usualmente se refiere a fármacos citotóxicos los cuales afectan células que se dividen rápidamente en general, contrario con la terapia dirigida. Los fármacos de quimioterapia interfieren con la división celular en varias formas posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de cromosomas recientemente formados. La mayoría de las formas de quimioterapia, dirigen todas las células que se dividen rápidamente, y no son específicas para células de cáncer, aunque algún grado de especificidad puede venir de la incapacidad de muchas células de cáncer para reparar el daño del ADN, mientras las células normales en generar si pueden.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos útiles en terapia de cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, derivados de ácido fólico, purina y pirimidina) y agentes de alquilación (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquil sulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, venenos del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Agentes ejemplares incluyen Aclarubicina, Actinomicina, Alitretinon, Altretamina, Aminopterina, ácido Aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelido, trióxido

arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, endamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carboquone, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucil, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucid, Etoposido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarubicina, Ifosfamida, Irinotecano, Irofulveno, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, doxorubicina Liposomal, daunorubicina Liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfano, Masoprocol, Melfalano, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfimero sódico, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecano, Sapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Satraplatino, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur-uracilo, Temoporfina, Temozolomido, Teniposido, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecano, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenmelamina, Triplatino, Tretinoina, Treosulfano, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorubicina, y otros agentes citotóxicos o citostáticos descritos en la presente.

Debido a que la mayoría de los fármacos funcionan mejor

en conjunto que solos, dos o más fármacos son a menudo dados al mismo tiempo. A menudo, dos o más agentes de quimioterapia son usados como quimioterapia de combinación. En algunas modalidades, los agentes de quimioterapia (que incluye quimioterapia de combinación), pueden ser usados en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Terapia dirigida

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra con una o más terapias dirigidas. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de células de cáncer. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña, en general, son inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o de otro modo críticas, dentro de las células de cáncer. Ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosina cinasa, tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, y Vandetanib, y también inhibidores de cinasa dependientes de ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpo monoclonal es otra estrategia en la cual, el agente terapéutico es un anticuerpo el cual se enlaza específicamente a una proteína en la superficie de las células de cáncer. Ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (Herceptin®), típicamente usado en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y Tositumomab, típicamente usado en una variedad de malignidades de células B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen, Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, y Gemtuzumab. Proteínas de fusión ejemplares incluyen Aflibercept y Denileucina diftitox.

En algunas modalidades, la terapia dirigida puede ser usada en combinación con un compuesto descrito en la presente.

La terapia dirigida también puede involucrar péptidos pequeños como "vehículos buscadores de blancos", los cuales pueden enlazarse a receptores de la superficie celular o matriz extracelular que circunda el tumor. Los radionúclidos los cuales están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD), eventualmente eliminan la célula de cáncer si el núclido se desintegra en la cercanía de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente se administra con una o más inmunoterapias. La inmunoterapia de cáncer se refiere a una serie diversa de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir el sistema inmune propio del paciente para combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen, inmunoterapia BCG intravesicular para cáncer de vejiga superficial, y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmune en pacientes con melanoma y carcinoma de células renales.

El transplante de células troncales hematopoyéticas alogeneicas, puede ser considerado una forma de inmunoterapia, puesto que las células inmunes del donador ofrecerán ataque al tumor en un efecto injerto contra tumor. En algunas modalidades, los agentes de inmunoterapia pueden ser usados en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Terapia Hormonal

En algunas modalidades, un compuesto descrito en la

presente se administra con una o más terapias hormonales. El crecimiento de algunos cánceres puede ser inhibido proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a la hormona incluyen ciertos tipos de cáncer de mama y próstata. Remover o bloquear el estrógeno o testosterona es a menudo, un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como progestágenos puede ser terapéuticamente benéfica. En algunas modalidades, la terapia hormonal contra agentes puede ser usada en combinación con un compuesto descrito en la presente.

Obesidad y trastornos de grasa

Un compuesto composición descritos en la presente, pueden ser usados para tratar o prevenir la obesidad, por ejemplo, en un sujeto humano, por ejemplo, un niño o sujeto adulto. "Obesidad", se refiere a una condición en la cual un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor que o igual a 30. Muchos compuestos descritos en la presente pueden ser usados para tratar o prevenir una condición de sobre-peso. "Sobre-peso" se refiere a una condición en la cual un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor que o igual a 25.0. El índice de masa corporal (BMI) y otras definiciones, están de conformidad con el "NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults" (1998). El tratamiento con el compuesto puede ser en una cantidad efectiva para alterar el peso del sujeto, por ejemplo, por al menos 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 25, 40, 45, 50, o 55%. El tratamiento con un compuesto puede ser en una cantidad efectiva para reducir el índice de masa corporal del sujeto, por ejemplo, a menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20, o 18. Los compuestos pueden ser usados

para tratar o prevenir ganancia de peso inapropiada o aberrante, relación metabólica, o deposición de grasa, por ejemplo, anorexia, bulimia, obesidad, diabetes o hiperlipidemia (por ejemplo, triglicéridos elevados y/o colesterol elevado), así como también trastornos de metabolismo lípido o grasa.

Un compuesto o composición descrito en la presente, puede ser administrado para tratar obesidad asociada con el Síndrome Prader-Willi (PWS). El PWS es un trastorno genérico asociado con la obesidad (por ejemplo, obesidad mórbida).

Un compuesto o composición descrito en la presente, puede ser usado para reducir la grasa corporal, prevenir el incremento de grasa corporal, reducir el colesterol (por ejemplo, colesterol total y/o relaciones de colesterol total a colesterol HDL), y/o reducir el apetito en individuos que tienen obesidad asociad con PWS, y/o reducir comorbidez tal como diabetes, enfermedad cardiovascular y apoplejía.

Composiciones y rutas de administración

Las composiciones delineadas en la presente incluyen los compuestos delineados aquí (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente), así como también agentes terapéuticos adicionales si están presentes, en cantidades efectivas para lograr una modulación de la enfermedad o síntomas de la enfermedad, que incluyen aquellos descritos en la presente.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable", se refiere a un portador o adyuvante que puede ser administrado a un paciente, junto con un compuesto proporcionado con este, el cual no destruye la actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas con éstos incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de suministro de fármaco auto-emulsificantes (SEDDS), tales como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensoactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de suministro polimérico similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicoles y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como α, β, y γ-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados, también pueden ser ventajosamente usados para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en la presente.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con estas, pueden ser administradas oralmente, parenteralmente o por atomización por inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o vía un reservorio implantado, preferiblemente por administración oral o

administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con esta, pueden contener cualquiera de los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, convencionales. En algunos casos, el pH de la formulación puede ser ajustado con ácidos, bases o amortiguadores farmacéuticamente aceptables, para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral como se usa en la presente incluye inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una preparación estéril inyectable, por ejemplo, como una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable. Esta suspensión puede ser formulada de conformidad con las técnicas conocidas en el arte usando agentes humectantes o de dispersión adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están manitol, agua, solución Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos, estériles, son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando, puede ser empleado, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino,

especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones aceitosas pueden también contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares, los cuales son comúnmente usados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, tales como emulsiones y suspensiones. Otros tensoactivos comúnmente deseados tales como Tweens o Spans y/o otros agentes emulsificantes similares o intensificadores de biodisponibilidad, los cuales son comúnmente usados en la manufactura de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden ser usados para propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con éstas, pueden ser administradas oralmente en forma de dosificación oralmente aceptable, que incluye pero no se limita a, cápsulas, tabletas, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de tabletas para uso oral, portadores los cuales son comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también son típicamente agregados. Para administración oral en una forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen, lactosa y almidón de maíz seco. Cuando suspensiones y/o emulsiones acuosas son administradas oralmente, el ingrediente activo puede ser suspendido o disuelto en una fase aceitosa, se combina con agentes emulsificantes y/o de suspensión. Si se desea, pueden ser agregados ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con estas, también pueden ser administradas en la forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones

pueden ser preparadas mezclando un compuesto proporcionado junto con este con un excipiente no irritante adecuado el cual es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con estas, es útil cuando el tratamiento deseado involucra áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópicamente a la piel, la composición farmacéutica debe ser formulada con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Portadores para administración tópica de los compuestos proporcionados junto con estos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser formulada con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsificantes adecuados. Portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ceras de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con estas también pueden ser tópicamente aplicadas al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuado. Parches tópicamente transdermales también están incluidos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas junto con estas, pueden ser administradas por aerosol o inhalación

nasal. Tales composiciones son preparadas de conformidad con técnicas bien conocidas en el arte de formulación farmacéutica y pueden ser preparadas como soluciones en salina, empleando alcohol bencílico u otros preservativos adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en el arte.

Cuando las composiciones proporcionadas junto con estas, comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descrito en la presente y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales, ambos compuestos y el agente adicional, deben estar presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 hasta 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 hasta 95% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden ser administrados separadamente, como parte de un régimen de dosis múltiple, a partir de los compuestos proporcionados junto con estos. Alternativamente, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclados en conjunto con los compuestos proporcionados aquí en una composición única.

Los compuestos descritos en la presente pueden, por ejemplo, ser administrados por inyección, intravenosamente, intraarterialmente, subdermalmente, intraperitonealmente, intramuscularmente, o subcutáneamente; u oralmente, bucalmente, nasalmente, transmucosalmente, tópicamente, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de conformidad con los requerimientos del fármaco particular. Los métodos de la

presente, contemplan la administración de una cantidad efectiva de un compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto declarado o deseado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí, serán administradas desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 veces por día, o alternativamente, como una infusión continua. Tal administración puede ser usada como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única, variará dependiendo del hospedero tratado y el modo particular de administración. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 95% del compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% del compuesto activo.

Las dosis superiores o inferiores que aquellas mencionadas anteriormente, pueden ser requeridas. Los regímenes de tratamiento y dosificación específicos para cualquier paciente particular, dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, la severidad y curso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, condición o síntomas y el juicio del especialista tratante.

Después del mejoramiento de una condición del paciente, una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionados junto con estos, puede ser administrada, si es necesario. Subsecuentemente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambos, pueden ser reducidas como una función de los síntomas, a un nivel en el cual la

condición mejorada es retenida cuando los síntomas han sido aliviados al nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente en una base a largo plazo después de cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Selección del paciente y monitoreo

Los compuestos descritos en la presente, pueden modular a PKM2. Por consiguiente, un paciente y/o sujeto pueden ser seleccionados para tratamiento usando un compuesto descrito en la presente, evaluando primero el paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto está en necesidad de modulación de PKM2, y si el sujeto está determinado para estar en necesidad de modulación de PKM2, entonces administrar al sujeto un compuesto descrito en la presente.

Un sujeto puede ser evaluado por estar en necesidad de modulación de PKM2 usando métodos conocidos en el arte, por ejemplo, midiendo la presencia y/o actividad de PKM2 en el paciente. En algunas modalidades, la actividad y/o nivel de PKM2 se evalúa en el cáncer.

Un paciente que recibe un compuesto descrito en la presente, puede ser monitoreado, por ejemplo, para mejoramiento en la condición y/o efectos adversos. El mejoramiento de la condición del paciente puede ser evaluada por ejemplo, monitoreando el crecimiento, ausencia de crecimiento o regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas modalidades, el paciente es evaluado usando un ensayo radiológico o evaluación de los parámetros hemolíticos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Ensayo PKM2.

Procedimiento:

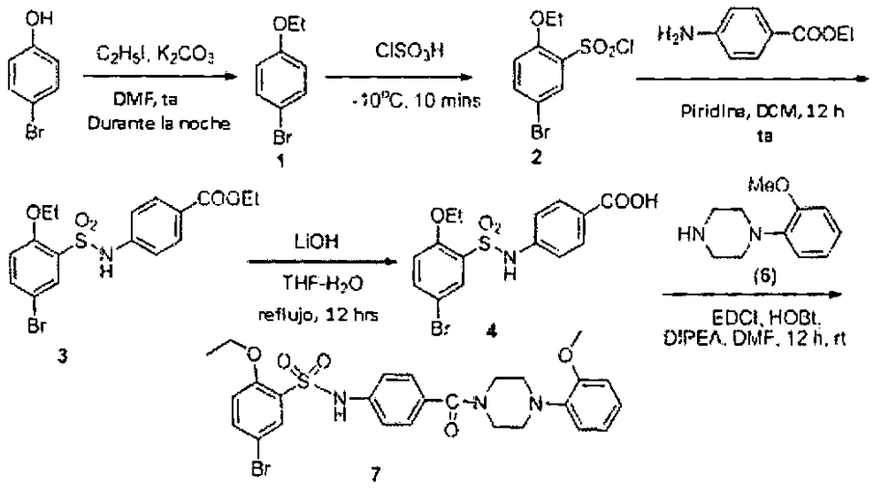
- Se diluyó solución de enzima base PKM2 en *Amortiguador de Reacción*
- Se agregó 2 µL de compuesto en cada cavidad primero, y después se agregó 180 µL de la *Mezcla de Reacción.*
- La mezcla de reacción con compuesto (sin ADP), se incubó por 30 minutos a 4°C.
- Las placas entonces se re-equilibraron a temperatura ambiente previo a agregar 20 µL de ADP para iniciar la reacción.
- Se midió el progreso de la reacción como cambios en absorbancia a longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente (25°C)

Mezcla de Reacción: PKM2 (50 ng/cavidad), ADP (0.7 mM), PEP (0.15 mM), NADH (180 µM), LDH (2 unidades) en *Amortiguador de Reacción.*

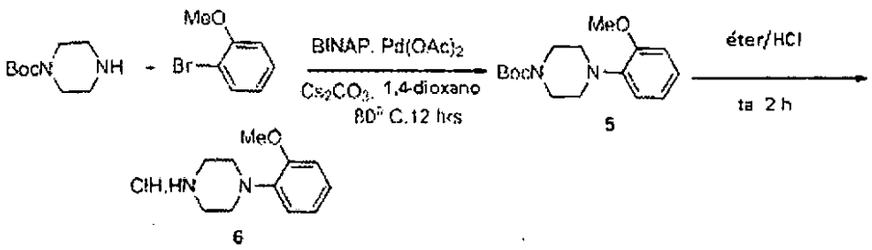
Amortiguador de Reacción: 100 mM KCl, 50 mM Tris pH 7.5, 5 mM MgCl2, 1 mM DTT, 0.03% BSA.

Ejemplo 2: Compuestos y Su Preparación

Esquema de reacción 2:



Compuesto 6:



Procedimiento General para el Compuesto 1: A una solución de 4-bromo fenol (5.0, 0.0289 moles, 1 eq) en DMF (50 mL), se agregó carbonato de potasio (9.970 g, 0.0722 moles, 2.5 eq) seguido por la adición de yoduro de etilo (4.70 ml, 0.0578 moles, 2 eq) y se agitó durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de la terminación del material de partida, la mezcla de reacción se apagó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (40 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (9:1, acetato de etilo/hexano) para obtener el

compuesto **1** (5.0 g, 86.2%). MS (201.06) 202.1 (M+1).

Procedimiento General para el Compuesto 2: El Compuesto **1** se tomó en un matraz de dos cuellos (2.00 g, 0.0099 moles, 1 eq). Se agregó ácido clorosulfónico (25 mL, 0.358 moles, 36 eq) lentamente durante un periodo de 10 min a -10° C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 10 min. Después de la terminación del material de partida, la mezcla de reacción se vertió agua enfriada en hielo (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El producto deseado **2** se obtuvo por purificación de columna (gel de sílice de malla 60-120, 5% de acetato de etilo-hexano) como un sólido (3 g, 43.3%).

Procedimiento General para el Compuesto 3: A una solución de etil-4-aminobenzoato (300 mg, 1.81 mmole, 1 eq) en una mezcla 1:1 de DCM/piridina (5 mL/5 mL), se agregó una solución de cloruro de 5-bromo-2-etoxibencen-1-sulfonilo (compuesto **2**, 654 mg, 2.17 mmole, 1.2 eq) en DCM (5 mL/5 mL) a 0° C. La mezcla de reacción entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El producto crudo entonces se lavó con éter dietílico seguido por n-hexano y se secó para proporcionar el compuesto **3** como un sólido blancuzco (0.600 g, 77%).

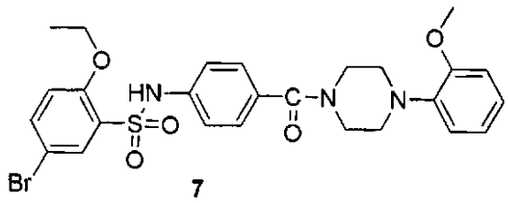
^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) 1.30 (t, 3H), 1.58 (t, 3H), 4.20-4.40 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.56-7.60 (dd, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H).

Procedimiento General para el Compuesto 4: 4-(5-bromo-2-etoxifenilslulfonamido)benzoato de etilo (compuesto **3**, 600 mg, 0.0014 moles, 1 eq) se tomó en THF-H_2O (1:1, 30 mL/30 mL). Se agregó entonces LiOH.H_2O (0.293 g, 0.007 moles, 5 eq) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a reflujo durante la noche. Después de la terminación del material de partida, el solvente se removió bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico ($_pH$ = 4) y se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 × 25 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El ácido resultante se lavó además con hexano para dar el compuesto puro **4** (0.500 g, 89%).

MS (400.24) 397.9 (M-2 pico, modo negativo); ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.10-7.20 (d, 3H), 7.60-8.0 (m, 4H), 10.6 (s, 1H), 12.6 (bs, 1H).

Procedimiento General para el Compuesto 7: A una solución del ácido 4-(5-bromo-2-etoxifenilsulfonamido)benzoico (compuesto **4**, 0.300 g, 0.00074 moles, 1 eq) en DMF (25 mL), EDCI (0.157 g, 0.00082 moles, 1.1 eq), HOBt (0.126 g, 0.00082 moles, 1.1 eq) y DIPEA (0.48 mL, 0.0026 moles, 3.5 eq) se agregó a 0°C y se agitó por 15 minutos. Una solución de 1-2-(metoxifenil)pirazina (Compuesto **6**, 0.171 g, 0.00074 moles, 1 eq), se agregó entonces a 0°C y después la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se agregó agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2×30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en EtOAc y a esto se

agregó pentano para proporcionar el compuesto **7** como un sólido blanco el cual se filtró y se secó (200 mg, 46.5% de rendimiento).

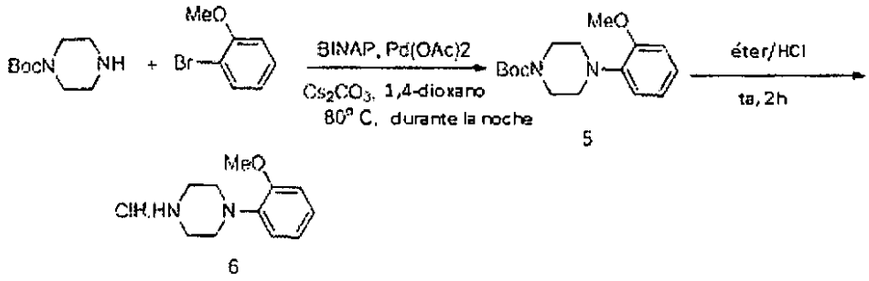


7

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.30 (t, 3H), 2.80-3.0 (bs, 4H), 3.30-3.60 (bm, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.30-7.34 (d, 2H), 7.70-7.75 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 10.35 (s, 1H); MS 574.0; pico base de MS a 574.0; pureza de HPLC 97.80%.

Síntesis del Compuesto 6:

Esquema de reacción 3:



Procedimiento General para el Compuesto 5: En un matraz de fondo redondo de dos cuellos, piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.97 g, 0.0267 moles, 1 eq), 2-bromo anisol (5.0 g, 0. 0267 moles, 1 eq) y CS_2CO_3 (21.7 g, 0.0668 moles, 2.5 eq) se cargaron en 1,4-dioxano desgasificado (100 mL) bajo atmósfera de N_2. BINAP (1.49 g, 0.00240 moles, 0.09 eq) y Pd $(OAc)_2$ (0.96 g, 0.00042 moles, 0.016 eq) se agregó entonces a la mezcla de reacción bajo atmósfera de N_2 y agitaron a 80°C durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de la terminación del material de partida, el exceso de solvente se

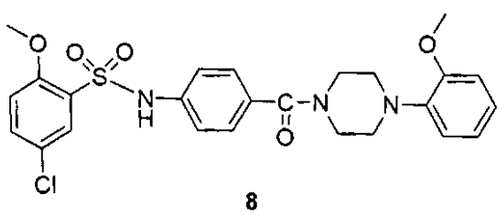
destiló bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, 5-6%, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado **5** como un aceite viscoso (2.8 g, 36%).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.42 (s, 9H), 3.0 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 6.80-7.00 (m, 4H); MS 293.1 (pico M+1).

Procedimiento General para el Compuesto 6: En un matraz de RB de dos cuellos, terc-butil-4-(2-metoxifenil)pirazina-1-carboxilato (**compuesto 5**, 0.600 g, 0.00205 moles, 1 eq) se trató con éter-HCl (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Después de la terminación del material de partida como se indica por TLC, se removió el éter bajo presión reducida y se obtuvo un material sólido. El material sólido se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto amina **6** como un sólido blanco (0.425 g, 90.08%).

Se prepararon los siguientes análogos utilizando el procedimiento anterior con varios cloruros de sulfonilo en lugar del compuesto **2**.

5-Cloro-2-metoxi-N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (8)



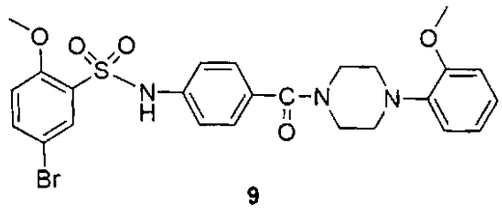
8

El Compuesto **8** se preparó de cloruro de 2-metoxi-5-

clorobencensulfonilo comercialmente disponible como se muestra en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.8-3.0 (bm, 4H), 3.40-3.78 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H); pico base de MS a m/z 516; pureza de HPLC: 94.33%

5-Bromo-2-metoxi-N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (9)

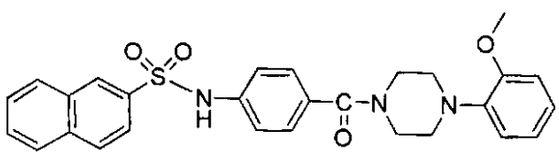


9

El cloruro de sulfonilo correspondiente se preparó de 4-bromofenol. La O-metilación de 4-bromofenol seguido por reacción de ácido clorosulfónico dio cloruro de 2-metoxi-5-bromobencensulfonilo el cual se utilizó para producir el compuesto **9** como se proporciona en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bm, 4H), 3.40-3.78 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H); pico base de MS a 562.0; pureza de HPLC: 94.36%

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)naftalen-2-sulfonamida (10)



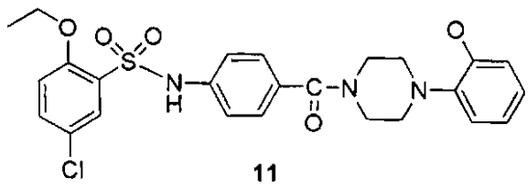
10

El cloruro de naftalen-2-sulfonilo comercialmente

disponible se utilizó en lugar del compuesto **2** usado para proporcionar **10**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.80-3.00 (bm, 4H), 3.40-3.78 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.60-7.80 (m, 3H), 8.00-8.20 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 10.7 (s, 1H); pico base de MS a 504.2; pureza de HPLC: 93.65% (UPLC).

5-Cloro-2-etoxi-N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (11)

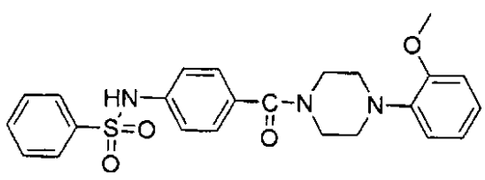


11

El cloruro de sulfonilo correspondiente se preparó de 4-clorofenol. La O-Etilación de 4-clorofenol seguido por una reacción de ácido clorosulfónico bajo las condiciones apropiadas proporcionó cloruro de 2-etoxi-5-clorobencensulfonilo el cual se utilizó para preparar el compuesto **11** como se muestra en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.30 (t, 3H), 2.80-3.0 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.80-7.00 (m, 4H), 7.16 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 10.20 (s, 1H); MS pico base a 530.1; pureza de HPLC 97.48%

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (12)



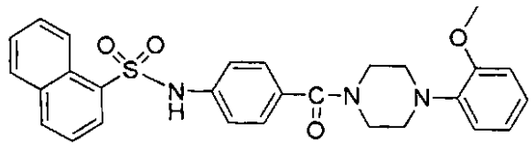
12

000081

El Compuesto **12** se preparó siguiendo el **Esquema de reacción 2** usando cloruro de bencensulfonilo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.84-6.98 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 10.6 (s, 1H); pico base de MS a 452.6; pureza de HPLC 96.90%.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)naftalen-1-sulfonamida (13)

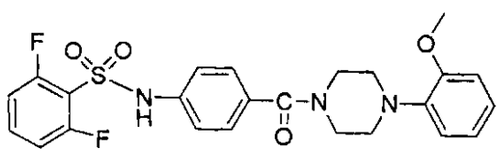


13

El Compuesto **13** se preparó siguiendo el **Esquema de reacción 2** usando cloruro de naftalen-1-sulfonilo comercialmente disponible.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.84-6.98 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.62-7.78 (m, 3H), 8.08 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.98 (s, 1H); pico base de MS a 502.1; pureza de HPLC 96.59%.

2,6-Difluoro-N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (14)



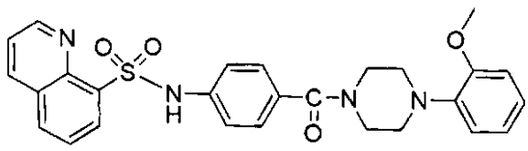
14

El Compuesto **14** se preparó siguiendo el **Esquema de**

reacción 2 usando cloruro de 2,6-difluorobencensulfonilo comercialmente disponible.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.84-7.00 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.68-7.74 (m, 1H), 11.2 (s, 1H); pico base de MS a 488.1; pureza de HPLC 97.16%.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (15)

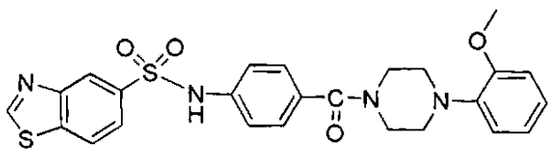


15

El Compuesto **15** se preparó siguiendo el **Esquema de reacción 2** usando cloruro de quinolin-8-sulfonilo comercialmente disponible.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 6.90-7.00 (m, 2H), 7.15-7.20 (2 dobletes, 4H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.15 (bs, 1H), 10.42 (s, 1H); pico base de MS a 503.2; pureza de HPLC 97.11%.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)benzo[d]tiazol-5-sulfonamida (17)



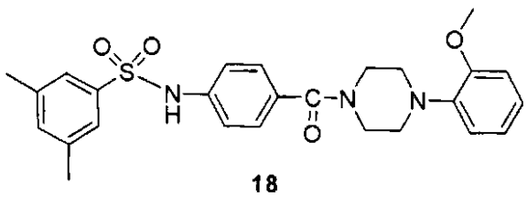
17

El Compuesto **17** se preparó de cloruro de benzotiazol-6-sulfonilo comercialmente disponible siguiendo el protocolo del

Esquema de reacción 2.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.82-7.00 (m, 4H), 7.20 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.70 (s, 1H); pico base de MS a 509.1; pureza de HPLC 97.29%

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)-3,5-dimetilbencen-sulfonamida (18)

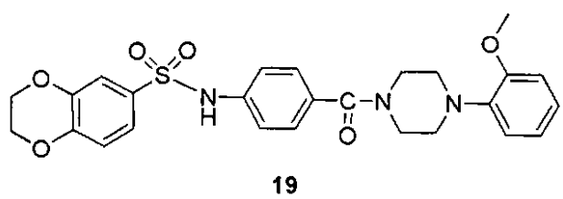


18

El Compuesto **18** se preparó de cloruro de 3,5-dimetilbencensulfonilo comercialmente disponible siguiendo el protocolo proporcionado en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.35 (s, 6H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.42-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (bs, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.42 (s, 2H), 10.5 (s, 1H); pico base de MS a 480.3; pureza de HPLC 98.56%.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamida (19)



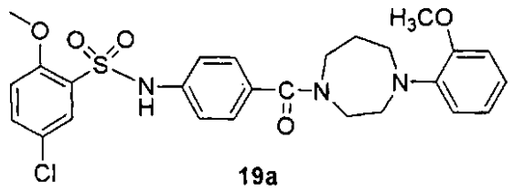
19

El Compuesto **19** se preparó de cloruro de 2,3-dihidrobenzodioxo-6-sulfonilo comercialmente disponible siguiendo el protocolo proporcionado en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.80-3.00 (m, 4H), 3.42-3.78

(bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (m, 4H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.26-7.30 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H),10.5 (s, 1H); pico base de MS a 510.3; pureza de HPLC 97.02%.

5-Cloro-2-metoxi-N-(4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (19a)

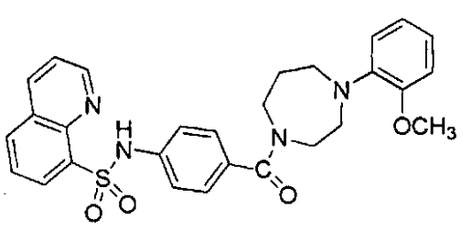


19a

El Compuesto **19a** se preparó de conformidad con el **Esquema de reacción 2**. N-boc-homopiperazina se utilizó en lugar de N-Boc-piperazina para preparar el intermediario N-2-metoxifenil-homopiperazina a través de una reacción Buchwald como se proporciona en el **Esquema de reacción 3.**

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.70 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 3.10-3.40 (m, 9H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.70-6.82 (m, 4H), 6.96-7.30 (m, 5H), 7.66 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 10.40 (d, 1H); pico base de MS a 530.1; pureza de HPLC 95.89%.

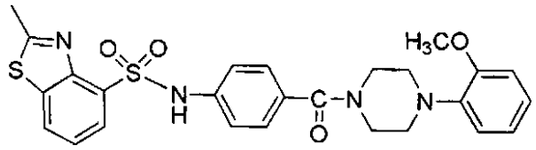
N-(4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (19b)



19b

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1.70 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 3.10-3.40 (m, 8H), 3.58-3.80 (m, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.70-7.20 (m, 7H), 7.80 (m, 2H), 8.30 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.56 (t, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (d, 1H) ; pico base de MS a 517.2; pureza de HPLC 97.60%.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)2-metilbenzo[d]tiazol-4-sulfonamida (35)

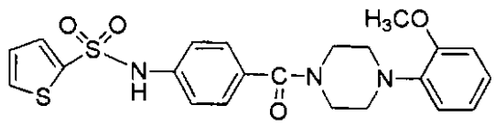


35

Se preparó cloruro de 2-metilbenzotiazol-4-sulfonilo de conformidad con la Patente Estadounidense 4,643,759. El Compuesto **35** se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.80 (s, 3H), 3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 6.90-7.0 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.6 (1H); pico base de MS a 523.4; pureza de LCMS 97.38%

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)tiofen-2-sulfonamida (36)



36

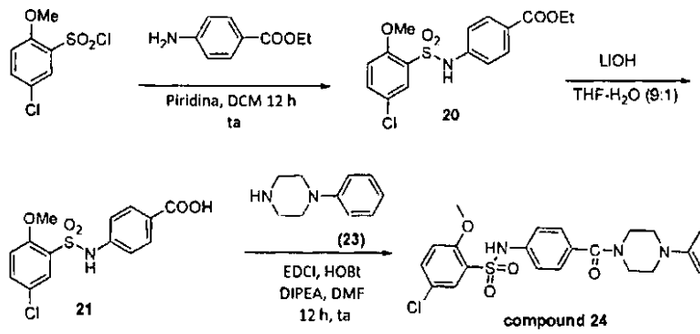
El Compuesto **36** se preparó de cloruro de tiofen-2-sulfonilo comercialmente disponible de conformidad con el procedimiento general descrito en el **Esquema de reacción 2**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90-3.00 (bs, 4H), 3.30-3.78

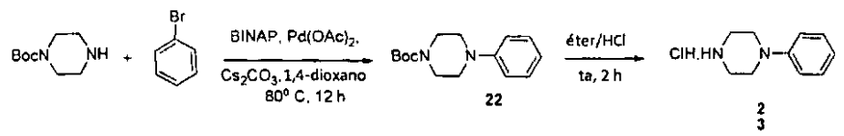
(bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80-6.90 (m, 2H), 6.90-7.0 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 10.70 (s, 1H); pico base de MS a 458.2; pureza de HPLC 95.02%.

Síntesis de Análogos de Fenilo:

Esquema de reacción 4



Compuesto 22:



Procedimiento para la Síntesis del Compuesto 20: A una solución de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencensulfonilo (878 mg, 0.00362 moles, 1.5 eq) en diclorometano, se agregó una solución de 4-aminobenzoato de etilo (400 mg, 0.00242 moles, 1 eq) en una relación 1:1 de piridina y DCM (5 mL/5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, y se secó con sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, secó, lavó con éter seguido por n-hexano y se secó para proporcionar **20** como un sólido blancuzco (0.8 g, 89% de rendimiento).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.34 (t, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.22-4.32 (q, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (d, 2H).

Procedimiento para la Síntesis del Compuesto 21: LiOH (226 mg, 0.0049 moles, 4 eq) se agregó a una solución agitada del compuesto **20** (500 mg, 0.0013 moles, 1 eq) en una mezcla de THF-H_2O (relación 1:1, 30ml/30ml) y se calentó a reflujo durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. Después de la terminación, la mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y destiló. El sólido resultante **21** se secó y usó sin purificación en la siguiente etapa (400 mg, 87% de rendimiento).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) 3.82 (s, 3H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.88-7.92 (m, 3H), 10.64 (s, 1H), 12.70 (s, 1H).

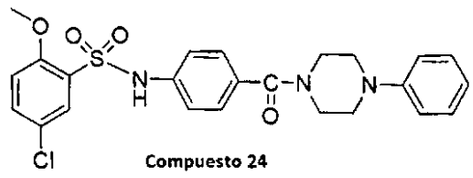
Procedimiento para la Síntesis del Compuesto 22: La Síntesis del Compuesto **22** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar al compuesto **5** utilizando bromobenceno en lugar de 2-bromoanisol. MS 263 (pico M+1).

Procedimiento para la Síntesis del Compuesto 23: El Compuesto **22** (500 mg) se disolvió en 30 ml de éter/HCl y se agitó por 2 hrs a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida para remover el éter, se lavó con pentano y se secó sobre sulfato de sodio para obtener el compuesto **23** (300 mg, 97% de rendimiento).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (m, 4H), 3.40-3.42

(m, 4H), 6.80 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.22 (t, 2H), 9.0 (bs, 1H), 9.40 (bs, 2H).

Procedimiento para la Síntesis del Compuesto 24: A una solución agitada del compuesto **21** (100 mg, 0.00029 moles, 1 eq) en DMF (10 mL), se agregó EDCI (62 mg, 0.00032 moles, 1.1 eq), HOBt (50 mg, 0.00032 moles, 1.1 eq) y DIPEA (0.16 ml, 0.00088 moles, 3 eq) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 5 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente por 30 minutos. Una solución del compuesto **23** (59 mg, 0.00029 moles, 1 eq) disuelta en DMF y medio equivalente de DIPEA se agregó lentamente a la mezcla de reacción anterior a 0°C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se monitoreó por TLC. Después de la terminación, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cristalización con una mezcla de solvente de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto **24** en 24.6% de rendimiento (35 mg).

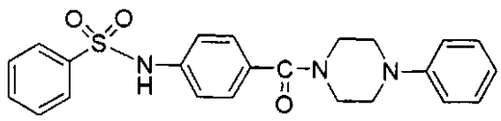


Compuesto 24

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.80 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.20 (t, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.62-7.66 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 10.40 (s, 1H); pico base de MS a 486.0; pureza de HPLC 97.34%.

Los Compuestos **25 a **30** se prepararon siguiendo un protocolo similar a aquel descrito en el **Esquema de reacción 4**.

N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)bencensulfonamida (25)

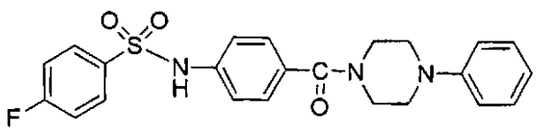


25

El Compuesto **25** se preparó usando cloruro de bencensulfonilo siguiendo un protocolo similar a aquel mostrado en el **Esquema de reacción 4**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 6.80 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.10-7.35 (m, 6H), 7.50-7.70 (m, 3H), 7.80 (d, 2H), 10.60 (s, 1H); pico base de MS a 422.0; pureza de HPLC 97.92%.

4-Fluro-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)bencensulfonamida (26)

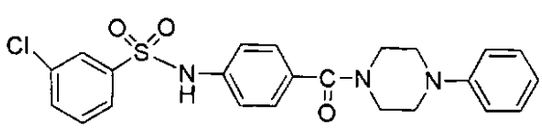


26

El Compuesto **26** se hizo usando cloruro de 4-fluorobencensulfonilo siguiendo un procedimiento similar como se proporciona en el **Esquema de reacción 4**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.80 (bm, 4H), 6.80 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.20 (t, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H), 10.6 (s, 1H); pico base de MS a 440.1; pureza de HPLC 96.72%.

3-Cloro-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)bencensulfonamida (27)



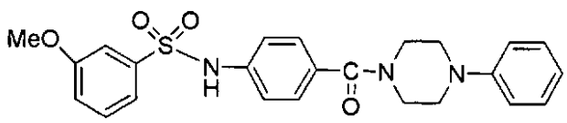
27

000090

El Compuesto **27** se preparó usando cloruro de 3-clorobencensulfonilo comercial siguiendo un procedimiento similar como se proporciona en el **Esquema de reacción 4.**

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.80 (bm, 4H), 6.80 (t, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 10.6 (s, 1H); pico base de MS a 456.2; pureza de HPLC 97.25%.

3-Metoxi-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)bencensulfonamida (28)

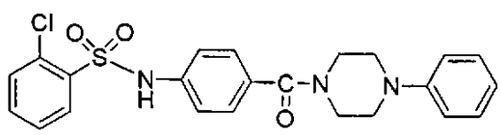


28

El Compuesto **28** se preparó usando cloruro de 3-metoxibencensulfonilo de conformidad con el procedimiento general proporcionado en el **Esquema de reacción 4.**

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.28 (bs, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 10.6 (s, 1H); pico base de MS a 452.2; pureza de HPLC 93.60%.

2-Cloro-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)bencensulfonamida (29)



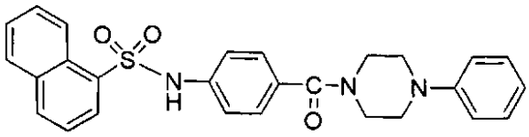
29

El Compuesto **29** se preparó usando cloruro de 2-clorobencensulfonilo comercialmente disponible de conformidad con

el procedimiento general proporcionado en el **Esquema de reacción 4**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 6.80 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.16-7.38 (m, 6H), 7.58 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 10.90 (s, 1H); pico base de MS a 456.2; pureza de HPLC 99.21%.

N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)naftalen-1-sulfonamida (30)

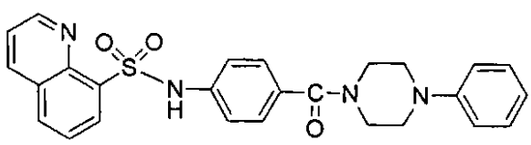


30

El Compuesto **30** se preparó usando cloruro de naftalen-1-sulfonilo comercialmente disponible de conformidad con el procedimiento general proporcionado en el **Esquema de reacción 4**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.10-3.20 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 6.80 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 8.20-8.30 (m, 2H), 8.76 (d, 1H), 11.0 (s, 1H); pico base de MS a 472.3; pureza de HPLC 99.14%.

N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (30a)



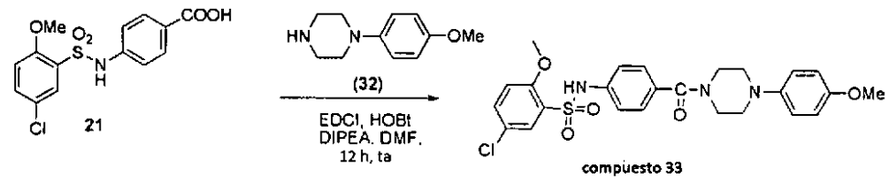
30a

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.00-3.20 (bm, 4H), 3.30-3.70 (bs, 4H), 6.80 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 6H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.42 (s, 1H); pico base de MS a 473.2; pureza de HPLC

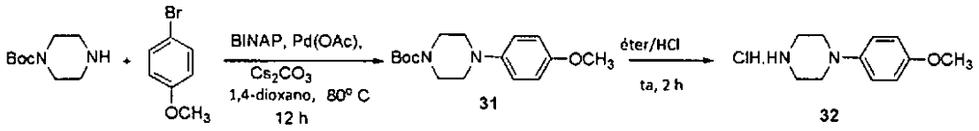
98.50%.

Síntesis de Análogos de 4-Metoxifenilo

Esquema de reacción 5:



Compuesto 31:

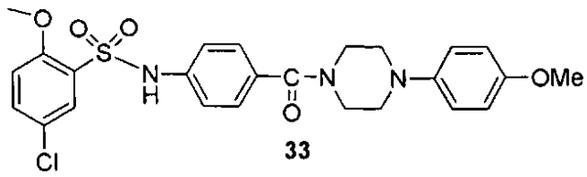


Síntesis del Compuesto 31:

A una solución de 4-bromoanisol (2.0 g, 0.0106 moles, 1 eq) en 1,4-dioxano (30 mL), se purgó gas de N_2 por 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de Cs_2CO_3 (7.64 g, 0.023 moles, 2.2 eq), BINAP (598 mg, 0.00096 moles, 0.09 eq), $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 0.00017 moles, 0.016 eq) y yoduro de tetrabutilamonio (15 mg). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno nuevamente por otros 15 minutos, seguido por adición de N-Boc-piperazina (2.38 g, 0.0128 moles, 1.2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche y se monitoreó por TLC. El exceso de solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó una vez nuevamente con agua, se secó sobre sulfato de sodio y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 60-120 (15% de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 1.5 g (48.3% de rendimiento) del compuesto **31**.

Síntesis del Compuesto 32: El Compuesto **31** se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs en 60 ml de éter/HCl. El exceso de solvente se removió bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con n-hexano y se secó para obtener 780 mg (99.7% de rendimiento) del compuesto **32**.

5-Cloro-2-metoxi-N-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (33)

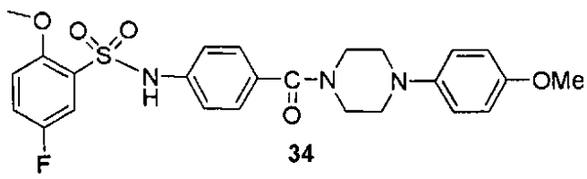


33

El Compuesto **33** se preparó siguiendo el protocolo descrito para el compuesto **24** en el **Esquema de reacción 4**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.00 (bs, 4H), 3.40-3.70 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 6.80-6.90 (dd, 4H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.62-7.66 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); pico base de MS a 557.1; pureza de HPLC 94.14%.

5-Fluoro-2-metoxi-N-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (34)



34

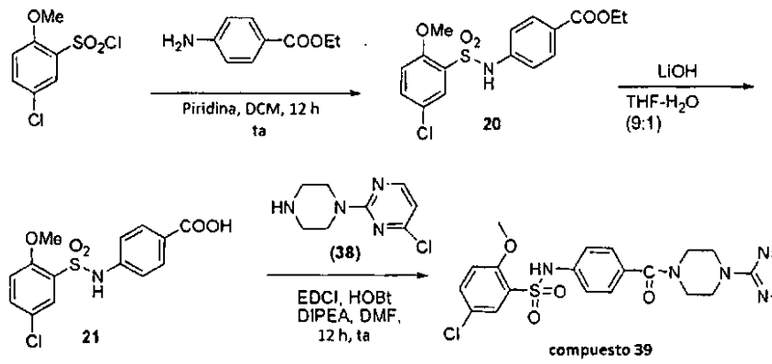
El Compuesto **34** se preparó siguiendo el protocolo general proporcionado en el **Esquema de reacción 4** partiendo de cloruro de 2-metoxi-4-fluorobencensulfonilo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.00 (bs, 4H), 3.40-3.70 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 6.80-6.90 (dd, 4H), 7.14 (d, 2H), 7.20 (dd,

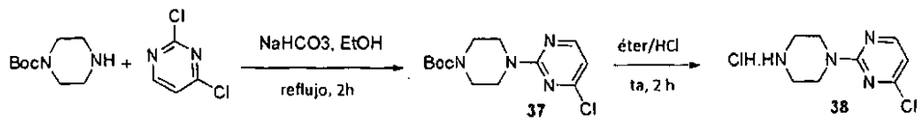
1H), 7.30 (d, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 10.4 (s, 1H); pico base de MS a 500.2; pureza de HPLC 95.48%.

Síntesis de Análogos de 4-Cloro pirimidina:

Esquema de reacción 6:



Compuesto 38:



Preparación del compuesto 37: 2,4-dicloropirimidina (801 mg, 0.0053 mole, 1 eq), N-Boc-piperazina (1.0 gm, 0.0053 mole, 1 eq) y bicarbonato de sodio (903 mg, 0.0107 mole, 2 eq) se disolvieron en etanol (50 ml) y se agitó a reflujo por 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. El exceso de solvente se removió, se disolvió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en gel de sílice (malla 60-120) usando 15% de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto del producto acoplado **37** (230 mg).

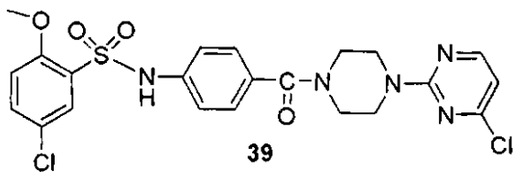
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 3.5 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

Preparación del compuesto 38: Una solución del

compuesto **37** en 20 ml de éter/HCl, se dejó agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por 1 h. El exceso de solvente se destiló bajo presión reducida y el material crudo se lavó con n-pentano y se secó para proporcionar 180 mg del compuesto **38** en rendimiento cuantitativo.

Preparación del compuesto 39: A una solución agitada del compuesto **21** (109 mg, 0.31 mmole, 1.0 eq) en DMF (15 mL), se agregó EDCI (67 mg, 0.35 mmoles, 1.1 eq), HOBt (53.7 mg, 0.35, 1.1 eq) y DIPEA (2.0 eq) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 30 minutos. Una solución del compuesto **38** (75 mg, 0.319 mmoles, 1 eq) en 5 ml de DMF y 1.5 eq de DIPEA, se agregó lentamente a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La reacción se monitoreó por TLC. Después de la terminación, la mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó sobre columna de gel de sílice (malla 60-120) usando 2% MeOH-DCM para proporcionar 30 mg del compuesto **39** en 18% de rendimiento.

5-Cloro-N-(4-(4-(4-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)-2-metoxibencensulfonamida (39)

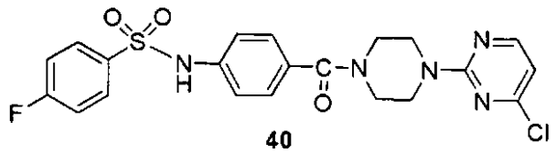


39

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.35-3.60 (bs, 4H), 3.70-3.78 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.22 (d, 1H),

7.36 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); pico base de MS a 522.1; pureza de HPLC 96.50%.

N-(4-(4-(4-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)-4-fluoro bencensulfonamida (40)



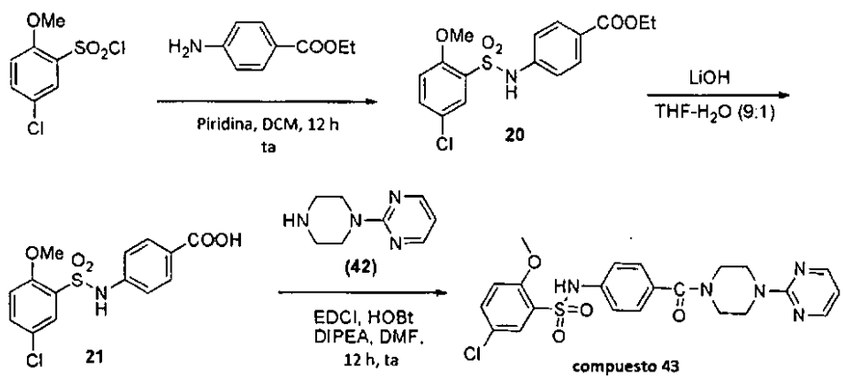
40

El Compuesto **40** se preparó en parte, siguiendo los protocolos establecidos para el compuesto **38**, acoplamiento de pirimidina, como se proporciona en el **Esquema de reacción 6** y subsecuentemente, siguiendo los procedimientos generales como se describe en el **Esquema de reacción 4** partiendo de cloruro de 4-fluorobencensulfonilo.

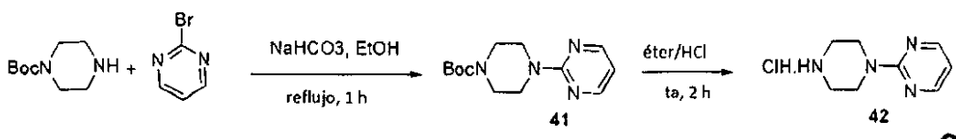
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.35-3.60 (bs, 4H), 3.70-3.78 (bm, 4H), 6.78 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 10.60 (s, 1H); pico base de MS a 476.2; pureza de HPLC 97.89%.

Síntesis de análogos de 2-pirimidina

Esquema de reacción 7:



Compuesto 42:



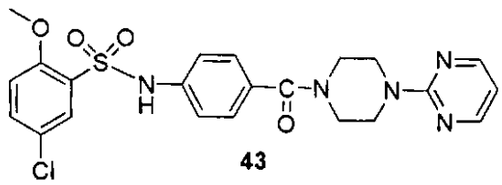
Preparación del compuesto 41: A una solución de 2-bromopirimidina (500 mg, 0.003144 moles, 1 eq) en etanol (50 ml), se agregó bicarbonato de sodio (528 mg, 0.0062 moles, 2 eq) seguido por N-Boc-piperazina (585 mg, 0.0031 moles, 1.0 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a reflujo por 1 h y se monitoreó por TLC. Después de la terminación, el exceso de solvente se removió bajo presión reducida. El material crudo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y concentró. El material crudo se lavó con hexano y se secó para obtener 400 mg del compuesto **41** (48% de rendimiento).

Preparación del compuesto 42: Una solución del compuesto **41** (400 mg) en éter/HCl (30 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs y se monitoreó por TLC. Después de 2 hrs, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **42** (300 mg, 98% de rendimiento) el cual subsecuentemente, se lavó con hexano y usó sin purificación.

Preparación del compuesto 43: A una solución del compuesto **21** (100 mg, 0.00029 moles, 1 eq) en DMF (15 mL), se agregó EDCI (61.5 mg, 0.00032 moles, 1.1), HOBt (49.28 mg, 0.00032 moles, 1.1 eq) y 1.5 equivalentes de DIPEA, a 0°C y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A esto, una solución del compuesto **42** en DMF (5 ml) y 2 eq de DIPEA, se agregó a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto

crudo. El material crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice (malla 230-400) con 3% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **43** en 31.6% de rendimiento (45 mg).

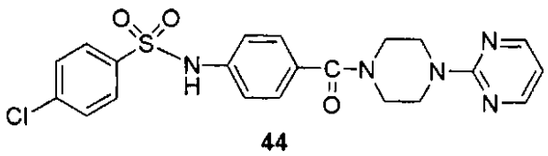
5-Cloro-2-metoxi-N-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (43)



43

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.35-3.70 (bm, 4H), 3.70-3.80 (bm, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.62-7.66 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.40 (s, 2H), 10.5 (s, 1H); pico base de MS a 488.3; pureza de HPLC 97.47%.

4-Cloro-N-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)bencensulfonamida (44)



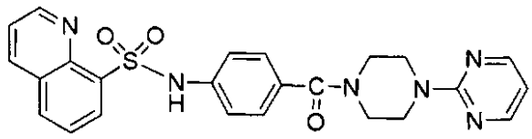
44

El Compuesto **44** se preparó de cloruro de 4-clorobencensulfonilo siguiendo el protocolo descrito en el **Esquema de reacción 7** y utilizando el procedimiento general descrito en el **Esquema de reacción 4.**

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.35-3.70 (bm, 4H), 3.70-3.80 (bm, 4H), 6.62 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 10.62 (s, 1H); pico base de MS a 458.2; pureza de HPLC 98.41%.

N-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida

sulfonamida (45)



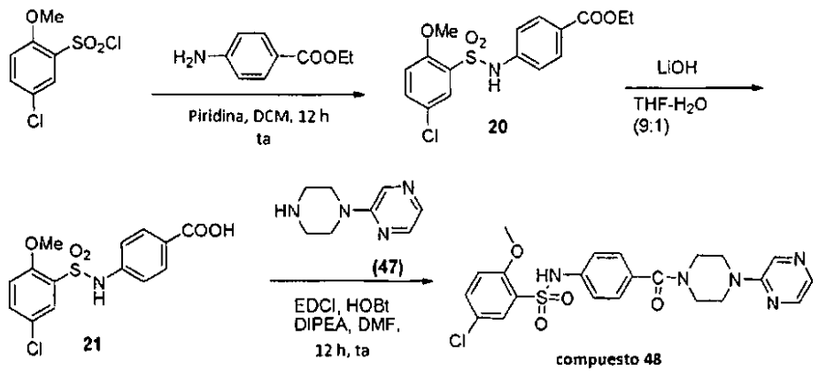
45

El Compuesto **45** se preparó de cloruro de 4-clorobencensulfonilo siguiendo el protocolo descrito en el **Esquema de reacción 7** usando el procedimiento general descrito en el **Esquema de reacción 4.**

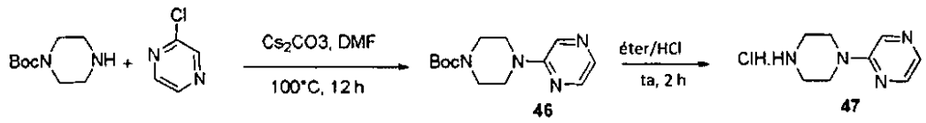
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.30-3.80 (bm, 8H), 6.62 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.64-7.80 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.42 (s, 1H); pico base de MS a 475.2; pureza de HPLC 99.52%.

Síntesis de análogos de Pirazina:

Esquema de reacción 8:



Compuesto 47:



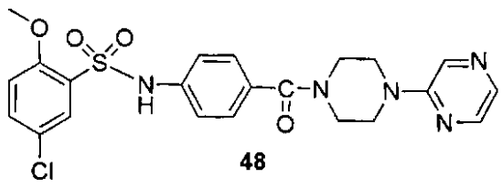
Preparación del compuesto 46: A una solución de 2-cloropirazina (500 mg, 0.0027 moles, 1 eq) en DMF (20 ml), se agregó carbonato de cesio (1.7 g, 0.0052 moles, 2 eq) seguido por N-Boc-piperazina (506.8 mg, 0.0027 moles, 1.0 eq). La mezcla de

reacción se calentó a 100°C por 12 hrs y se monitoreó por TLC. Después de la terminación, el exceso de solvente se removió bajo presión reducida y el material crudo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y concentró. El material crudo se lavó, purificó sobre gel de sílice (malla 60-120) usando 30% de acetato de etilo-hexano para proporcionar 400 mg del compuesto **46** (44.1% de rendimiento).

Preparación del compuesto 47: Una solución del compuesto **46** (250 mg) en éter/HCl (30 ml), se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se monitoreó por TLC. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **47** (200 mg, 98% de rendimiento) el cual se lavó con hexano y usó sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 48: A una solución del compuesto **21** (100 mg, 0.00029 moles, 1 eq) en DMF (15 mL), se agregó EDCI (61.5 mg, 0.00032 moles, 1.1), HOBt (49.28 mg, 0.00032 moles, 1.1 eq) y 1.5 equivalentes de DIPEA a 0°C y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A esto, una solución del compuesto **47** (58.7 mg, 0.00029 moles, 1 eq) en DMF (5 ml) y 3 eq. de DIPEA se agregó a 0°C y se agitó a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El material crudo subsecuentemente se purificó sobre gel de sílice (malla 60-120) con acetato de etilo para proporcionar el compuesto **48** en 31.6% de rendimiento (45 mg).

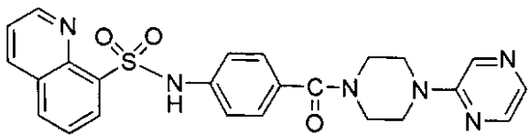
5-Cloro-2-metoxi-N-(4-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)bencen-sulfonamida (48)



48

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.35-3.70 (bm, 8H), 3.82 (s, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.62-7.68 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.10 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); pico base de MS a 488.2; pureza de HPLC 92.55%.

N-(4-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (49)



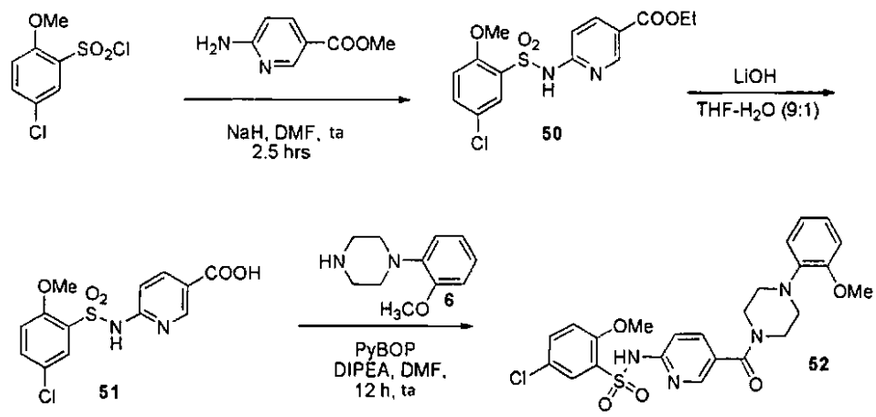
49

El Compuesto **49** se preparó de cloruro de quinolin-8-sulfonilo como se describe en el **Esquema de reacción 8** usando el procedimiento general descrito en el **Esquema de reacción 4**.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.35-3.70 (bm, 8H), 7.12 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); pico base de MS a 475.2; pureza de HPLC 98.10%.

Síntesis de análogos de piridina

Esquema de reacción 9:



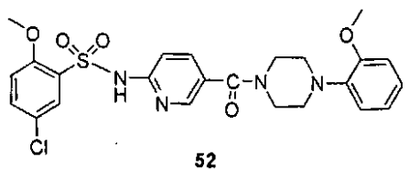
Preparación del compuesto 50: A una suspensión de NaH (94 mg, 3.94 mmole, 2 eq) en DMF (20 mL), se agregó metil-2-amino-piridina-5-carboxilato (300 mg, 1.97 mmole, 1 eq) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencensulfonilo (570 mg, 2.36 mmole, 1.2 eq) se agregó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por unas 2 hrs. adicionales La reacción se monitoreó por TLC el cual mostró 50% del material de partida restante y continuación de la reacción fallada mostró el mejoramiento. La mezcla de reacción se apagó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El producto crudo **50** que contiene 50% del éster de partida se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Preparación del compuesto 51: A una solución del compuesto **50** (270 mg) en THF/H_2O se agregó hidróxido de litio (0.160 g, 5 eq, 3.786 mmole). La mezcla de reacción resultante

se calentó a reflujo y se agitó por 4 hrs. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El ácido crudo **51** (90 mg, 36% de rendimiento) usó sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 52: A una solución del compuesto **51** (90 mg, 0.263 mmole, 1 eq) en DMF (15 mL) se agregó PyBOP (205 mg, 0.395 mmole, 1.5 eq) a 0°C y se agitó por 5 minutos. A esto, una solución del compuesto **6** (60.2 mg, 0.2635 mmole, 1 eq) en 5 ml de DMF y 3 eq de DIPEA, se agregó a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación, el exceso de solvente se removió *in vacuo* y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) usando 1-2% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto **52** en 33% de rendimiento (45 mg).

5-Cloro-2-metoxi-N-(5-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)bencensulfonamida (52)

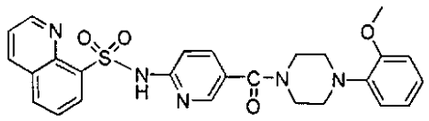


52

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 3.00 (bs, 4H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 3.9 (s, 6H), 6.90 (s, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 11.4 (bs,

1H); pico base de MS a 517.2; pureza de HPLC 97.65%.

N-(5-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (53)

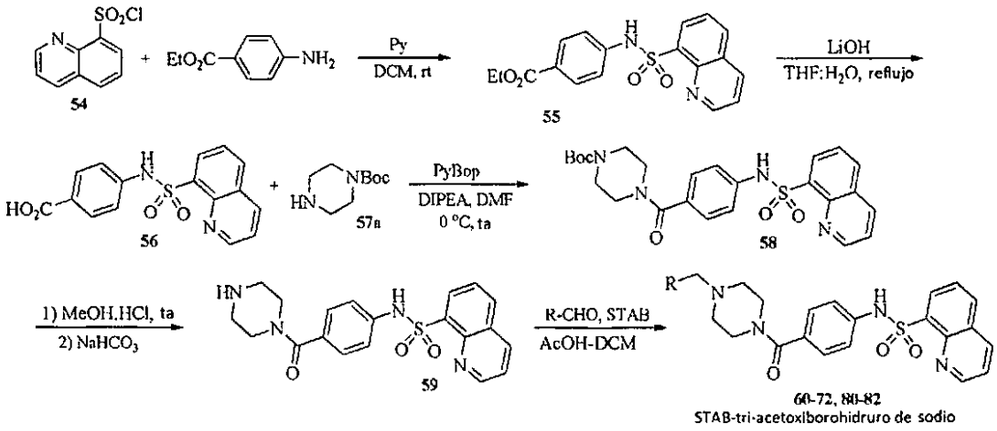


53

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.90 (bs, 4H), 3.40-3.70 (bm, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.80-7.20 (m, 5H), 7.60-7.80 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 9.0 (s, 1H); pico base de MS a 504.2; pureza de HPLC 98.92%.

Síntesis de análogos de bencilo

Esquema de reacción 10



Esquema de reacción 11

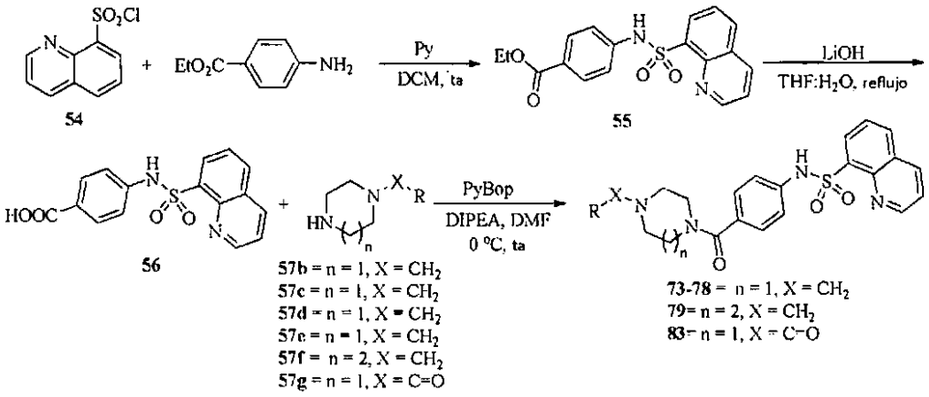
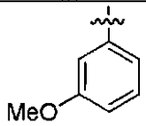
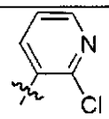
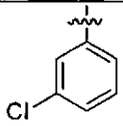
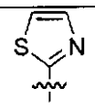
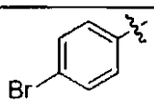
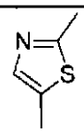
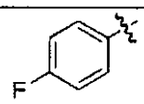
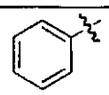
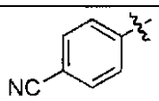
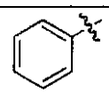
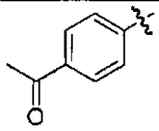
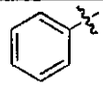
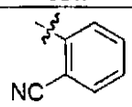
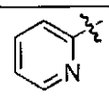
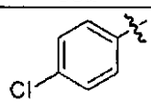
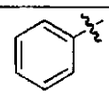
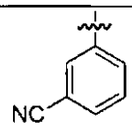
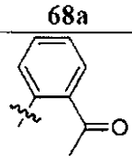
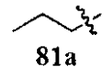
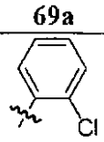
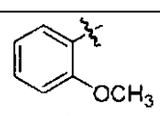
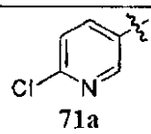
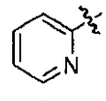
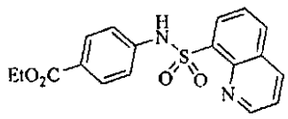


Tabla 2

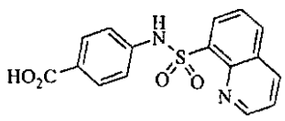
S. No.	R	R'	n	S. No.	R	R'	n
60	 60a	H	1	72	 72a	H	1
61	 61a	H	1	73	 73a	H	1
62	 62a	H	1	74	 74a	H	1
63	 63a	H	1	75	 75a	H	1
64	 64a	H	1	76	 75a	Na^+	1
65	 65a	H	1	77	 75a	$CH_3SO_3^-$	1
66	 66a	H	1	78	 78a	H	1
67	 67a	H	1	79	 75a	H	2
68	 68a	H	1	80	 80a	H	1
69	 69a	H	1	81	 81a	H	1
70	 70a	H	1	82	 82a	H	1
71	 71a	H	1	83	 83a	H	1

Preparación del compuesto 55:



A una solución de 4-aminobenzoato de etilo (16 g, 96.85 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, cloruro de sulfonilo **54** (27.56 g, 121.07 mmol) se agregó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se dejó agitar por 16 hrs. Después de la terminación de la reacción, la mezcla cruda se diluyó con DCM, se lavó con agua seguido por 1N HCl. La capa orgánica resultante entonces se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto **55** en 98% de rendimiento (34 g).

Preparación del compuesto 56:



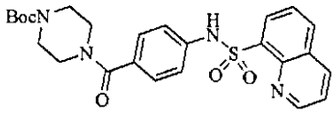
A una solución de sulfonamida **55** (34 g, 95.5 mmol) en THF y agua (1:1), se agregó LiOH (20 g, 47.66 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a 80 °C durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla cruda se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se filtró. El sólido obtenido entonces se lavó con Et_2O y azeotropeó con tolueno bajo presión reducida para proporcionar el producto de ácido **56** (30 g, 95.8% de rendimiento).

Procedimiento General para el Compuesto 57b - 57f (Esquema de reacción 11): A una solución de N-Boc piperazina en DMF, se agregó bromuro correspondiente, R-Br (R = 20-23, véase **Tabla 1**) seguido por adición de K_2CO_3. La mezcla resultante se dejó agitar a 80 °C por 3 días. Después de la terminación de la

reacción, se removió DMF bajo presión reducida, el residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los productos **57b** - **57f** en buenos rendimientos.

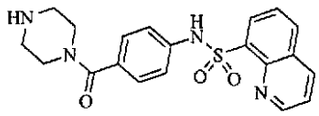
Preparación del compuesto 57g (Esquema de reacción 2): La Síntesis del Compuesto **57g** se hizo a partir de ácido 2-picolínico (1.0 g, 8.12 mmol) siguiendo un procedimiento similar como se describe para la preparación del compuesto **58** en **el** Esquema de reacción 10 usando amina N-Boc piperazina para proporcionar el producto **57g** en 76.10% de rendimiento (1.80 g).

Preparación del compuesto 58:



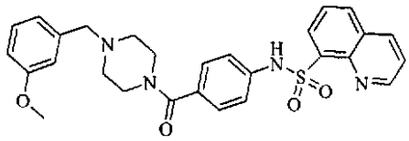
A una solución del ácido **56** (2.0 g, 6.09 mmol) en DMF, se agregó PyBoP (hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4.75 g, 9.14 mmol) a 0 °C y se dejó agitar por 5 minutos. Esto es seguido por adición de amina **57a** (1.13 g, 6.09 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N_2 y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **58** en 66% de rendimiento (2.0 g).

Preparación del compuesto 6:



A una solución de MeOH·HCl, se agregó amina Boc protegida **5** (2 gm, 4.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 1 hr. Después de la terminación de la reacción, se removió el solvente bajo presión reducida, se lavó con agua seguido por adición de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto **6** (1.5 gm, 94.30% de rendimiento).

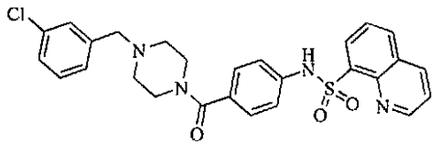
Preparación del compuesto 60:



A una solución de amina **59** (0.1 g, 0.25 mmoles) y aldehído **60a** (0.04 g, 0.27 mmol) en DCM, se agregó ácido acético (0.2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar por 30 min. Después, se agregó STAB (0.26 g, 1.26 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a 50 °C por 1 hr. Después de la terminación de la reacción, la mezcla cruda se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **60** (0.05 g, 38.40% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03 (d, 1H),

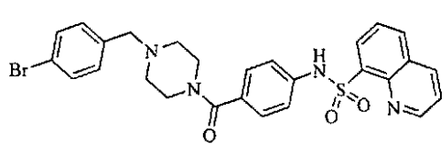
8.28 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 517 (pico M+1).

Preparación del compuesto 61:



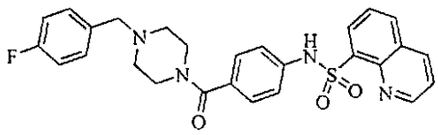
La Síntesis del Compuesto **61** se llevó a cabo usando el compuesto **59** (0.10 g, 0.25 mmol) y siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **61a** para proporcionar el producto **61** en 30.40% de rendimiento (0.040 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (d, 3H), 7.25 (d, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 521 (pico M+1).

Preparación del compuesto 62:



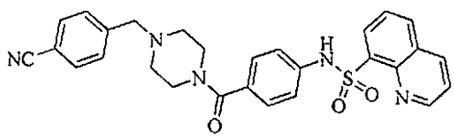
La Síntesis del Compuesto **62** se llevó a cabo utilizando el compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol) siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **62a** para proporcionar el producto **62** en 35.00% de rendimiento (0.040 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (br d, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.48-7.63 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 567 (Pico M+ 2).

Preparación del compuesto 63:



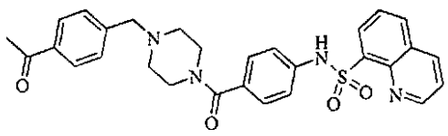
La Síntesis del Compuesto **63** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **63a** para proporcionar el producto **63** en 59.00% de rendimiento (0.06 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (br d, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 7.02 (t, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.51-7.66 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 505 (pico M+1).

Preparación del compuesto 64:



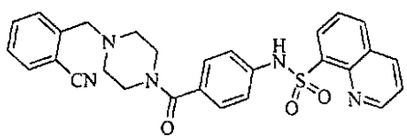
La Síntesis del Compuesto **64** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **64a** para proporcionar el producto **64** en 48.54% de rendimiento (0.05 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.59-7.68 (m, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 512 (pico M+1).

Preparación del compuesto 65:



La Síntesis del Compuesto **65** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **65a** para proporcionar el producto **65** en 28.00% de rendimiento (0.03 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (br d, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.29 (br s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.51-7.68 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 529 (pico M+1).

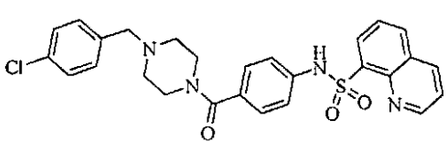
Preparación del compuesto 66:



La Síntesis del Compuesto **66** se hizo siguiendo el procedimiento similar como se menciona para el compuesto **60** usando aldehído **66a** para proporcionar el producto en 38.80% de rendimiento (0.04 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.40 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.51-7.66 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 512 (pico M+1).

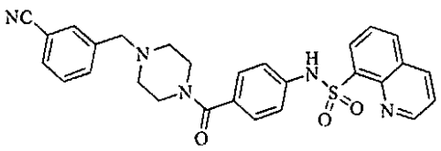
Preparación del compuesto 67:

000112



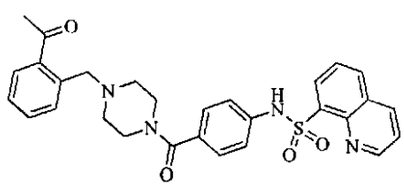
La Síntesis del Compuesto **67** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **67a** para proporcionar el producto 38% de rendimiento (0.04 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (D, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.59-7.68 (m, 4H), 8.03 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 521 (pico M+1).

Preparación del compuesto 68:



La Síntesis del Compuesto **68** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar descrito para el compuesto **60** usando aldehído **68a** para proporcionar el producto requerido en 38% de rendimiento (0.04 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.43 (br d, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 7.06 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.50-7.69 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 512 (pico M+1).

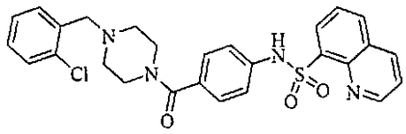
Preparación del compuesto 69:



La Síntesis del Compuesto **69** se hizo siguiendo el

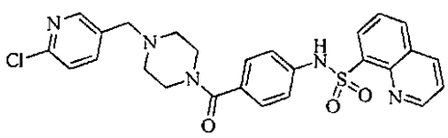
procedimiento similar como se menciona para el compuesto **60** usando aldehído **69a** para proporcionar el producto requerido en 37.70% de rendimiento (0.04 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (br s, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.26 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.65 (s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 529 (pico M+1).

Preparación del compuesto 70:



La Síntesis del Compuesto **70** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **70a** para proporcionar el producto en 28.50% de rendimiento (0.03 gm) a partir del compuesto **6** (0.08 gm, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (br d, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.08-7.26 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 521 (pico M+1).

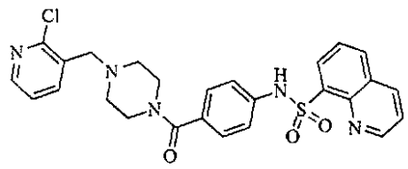
Preparación del compuesto 71:



La Síntesis del Compuesto **71** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando aldehído **71a** para proporcionar el producto requerido en

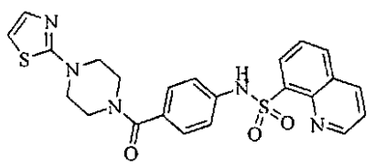
57.00% de rendimiento (0.06 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 3H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 522 (pico M+).

Síntesis del Compuesto 72:



La Síntesis del Compuesto **72** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **7a** usando aldehído **72a** para proporcionar el producto en 38.80% de rendimiento (0.04 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.45 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 522 (pico M+).

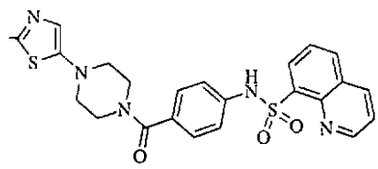
Preparación del compuesto 73:



La Síntesis del Compuesto **73** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58 en** Esquema de reacción 10 usando amina **57b** para proporcionar el producto **73** en 73.27% de rendimiento (0.08 g) a partir del compuesto **56** (0.08 g, 0.24 mmoles). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.44 (br s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.76 (br s, 4H), 6.84 (d, 1H),

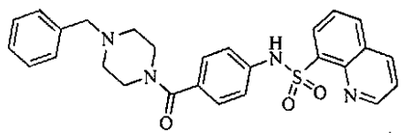
7.12 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1).

Preparación del compuesto 74:



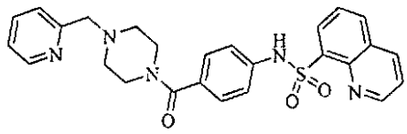
La Síntesis del Compuesto **74** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el Esquema de reacción 10 usando amina **57c** para proporcionar el producto **74** en 33.45% de rendimiento (0.09 g) a partir del compuesto **56** (0.18 g, 0.54 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.45 (s, 3H), 2.99 (br s, 4H), 3.55 (br s, 4H), 6.78 (s, 1H), 7.14 (dd, 4H), 7.66-7.75 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1).

Preparación del compuesto 75:



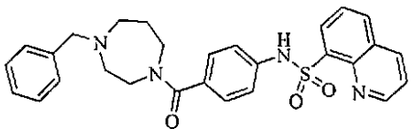
La Síntesis del Compuesto **75** se hizo siguiendo el procedimiento similar como se menciona para el compuesto **58** en el Esquema de reacción 10 usando amina **57d** para proporcionar el producto **75** en 43.85% de rendimiento (0.10 g) a partir del compuesto **56** (0.15 g, 0.47 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, CDl_3): δ 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.73 (br s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.22-7.38 (m, 8H), 7.59-7.63 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); MS: 487 (pico M+1).

Preparación del compuesto 76:



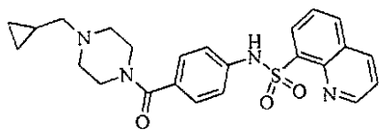
La Síntesis del Compuesto **76** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el Esquema de reacción 10 usando amina **57e** para proporcionar el producto **76** en 26.31% de rendimiento (0.06 g) a partir del compuesto **56** (0.23 g, 0.70 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.15 (br s, 4H), 3.82 (br s, 4H), 4.21 (s, 2H), 7.12 (dd, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.52-7.67 (m, 3 H), 7.82 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.63 (d, 2H), 9.16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 488 (pico M+1).

Preparación del compuesto 77:



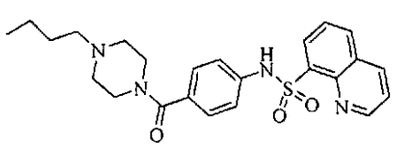
La Síntesis del Compuesto **77** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el Esquema de reacción 10 usando amina **57f** para proporcionar el producto **77** en 21.14% de rendimiento (0.07 g) a partir del compuesto **56** (0.17 g, 0.51 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.71 (br s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 2.53 (br d, 2H), 2.71 (br d, 2H), 3.38 (br s, 2H), 3.57-3.69 (m, 4H), 7.02 (t, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 501 (pico M+1).

Preparación del compuesto 78:



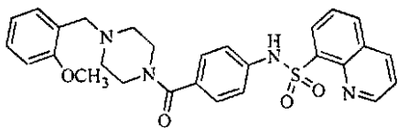
La Síntesis del Compuesto **78** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** en el Esquema de reacción 10 usando aldehído **24** para proporcionar el producto requerido en 48.61 % de rendimiento (0.035 g) a partir del compuesto **59** (0.07 g, 0.16 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.04 (d, 2H), 0.54 (d, 2H), 0.80-0.90 (m 1H), 2.24 (d, 2H), 2.48 (br d, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 7.12 (dd, 4H), 7.49-7.64 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 451 (pico M+1).

Preparación del compuesto 81:



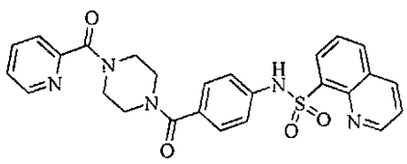
La Síntesis del Compuesto **81** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** en el Esquema de reacción 10 usando aldehído **81a** para proporcionar el producto **81** en 43.26 % de rendimiento (0.045 g) a partir del compuesto **6** (0.1 g, 0.23 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.91 (t, 3H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.42 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 453 (pico M+1).

Preparación del compuesto 82:



La Síntesis del Compuesto **82** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** en el Esquema de reacción 10 usando aldehído **82a** para proporcionar el producto en 48.73% de rendimiento (0.06 g) a partir del compuesto **59** (0.08 g, 0.20 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.39 (br s, 2H), 2.56 (br s, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.24-7.31 (m, 2H), 8.02(d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.17 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 517 (pico M+1).

Preparación del compuesto 83:



La Síntesis del Compuesto **83** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el Esquema de reacción 10 usando amina **57g** para proporcionar el producto en 22.72% de rendimiento (0.05 gm) a partir del compuesto **56** (0.14 gm, 0.43 mmol). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.62 (br s, 8H), 7.05 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.17 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 502 (pico M+1).

Preparación de sal sódica 76:

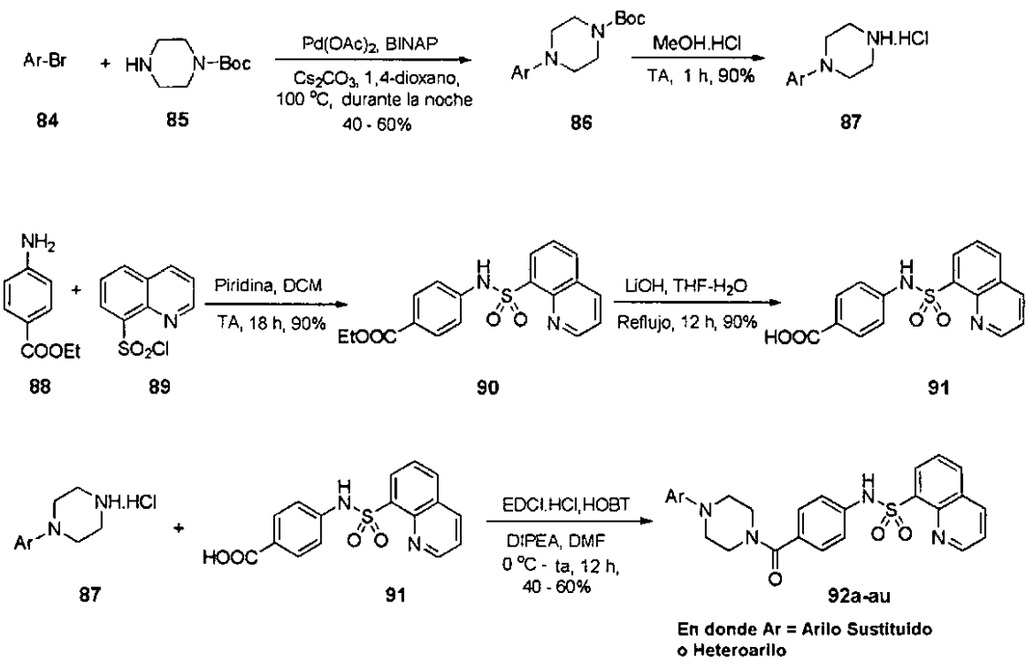
A una solución de sulfonamida **75** (0.05 g, 0.10 mmol) en Metanol, se agregó NaOH (0.04 g, 0.10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar por 2 hrs. Después de la terminación de la reacción, se removió el solvente correspondiente bajo presión reducida. Esto es seguido por la adición de Et_2O (5 mL) y su remoción subsecuente. La adición y remoción de Et_2O se llevó a cabo varias veces para proporcionar el producto deseado como un sólido en 84.61% de rendimiento (0.04 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.40 (br s, 2H), 3.59 (br s, 8H), 6.77 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.98 (d, 1H); MS: 509 (pico M+1).

Preparación de sal de mesilato 77:

A una solución de sulfonamida **75** (0.05 g, 0.10 mmol) en DCM, se agregó CH_3SO_3H (0.10 g, 0.10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar por 2 hrs. Después de la terminación de la reacción, se removió el solvente correspondiente bajo presión reducida seguido por la adición de Et_2O se agregó (5 mL) y se removió subsecuentemente. La adición y remoción de Et_2O se llevó a cabo varias veces (3 x 5 mL) para proporcionar el producto deseado en 59.32% de rendimiento (0.035 gm). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.02 (br s, 3H), 3.25 (br s, 3H), 4.23 (s, 2H), 7.17 (dd, 4H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.10 (d, 1H); MS: 487 (pico M+).

Síntesis de análogos de N^4-aril/heteroaril piperazina

Esquema de reacción 12



Procedimiento General para el Compuesto 86: Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**84**, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente por 30 min. BINAP (0.134 g, 0.215 mmol), acetato de paladio (0.0096 g, 0.043 mmol) y carbonato de cesio (1.40 g, 4.3 mmol) se agregaron a la mezcla de reacción y la purga de nitrógeno se continuó por otros 20 min. y finalmente se agregó N-Boc piperazina (**85**, 0.4 g, 2.15 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo entonces se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice) usando 10% de

acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto **86** (40-60%).

Procedimiento General para el Compuesto 87: N^1-Boc-N^4-arilpiperazina (**86**, 1.075 mmol) se tomó en un matraz de fondo redondo y se agregó HCl metanólico (20 ml, 20 %), el cual resultó en la formación de una solución homogénea y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), el solvente se removió bajo vacío. El producto crudo se lavó con acetato de etilo repetidamente y después se secó bien para obtener el compuesto **87** (90%) como un sólido blanco.

Procedimiento para la preparación de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo 90: A una solución de etil-4-amino benzoato (**88**, 5.0 g, 30.16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml) se agregó cloruro de quinolin-8-sulfonilo (**89**, 8.24 g, 36.19 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), solución de HCl 1N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo vacío. El producto crudo se co-destiló con tolueno para remover los remanentes de piridina y se secó para proporcionar sulfonamida **90** (11.58 g, 90%) como un sólido blancuzco y se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos analíticos para el compuesto 90: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t), 4.19 (2H, q), 7.20 (2H, m), 7.60-7.80

(4H, m), 8.30 (1H, m), 8.40-8.50 (2H, m), 9.10 (1H, m), 10.8 (1H, s); MS: m/z 357.4 $(M+1)^+$.

Procedimiento para la preparación de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico 91: Se disolvió 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (**90**, 10 g, 28.08 mmol) en una mezcla de THF-agua (100:100 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente. A esta solución se agregó LiOH (5.89 g, 14.0 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción entonces se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y después se acidificó con HCl diluto. La suspensión resultante se filtró y el residuo se co-destiló con tolueno. Este producto entonces se secó bajo vacío para proporcionar ácido carboxílico **91** (8.28 g, 90%) como un sólido blancuzco.

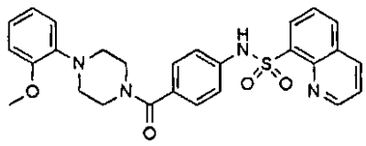
Datos analíticos para el compuesto 91: ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10 (2H, m), 7.60-7.80 (4H, m), 8.25 (1H, m), 8.40-8.60 (2H, m), 9.10 (1H, m), 10.7 (1H, bs), 12.6 (1H, bs); MS: m/z 329.3 $(M+1)^+$.

Procedimiento General para el Compuesto 92: A una solución agitada del ácido carboxílico (**91**, 0.61 mmol) en DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBt (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó clorhidrato de amina (**87**, 0.61 mmol) entonces a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se vertió en 1.0 M HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $NaSO_4$ y se filtró. El solvente se removió por evaporación

rotatoria y el producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar la amida **(92a-as)** (40-60%) como un sólido blancuzco.

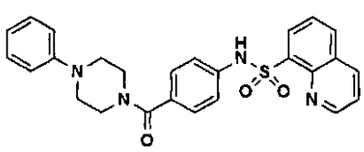
Procedimiento General para el Compuesto (92at, 92au & 92av): A una solución de análogo de N^4-aril piperazina (0.39 mmol) en mezcla de metanol-DCM (para sal sódica) o DCM (para sal de mesilato), se agregó hidróxido de sodio en metanol (0.39 mmol) o cloruro de metansulfonilo (0.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo crudo entonces se lavó secuencialmente con éter y n-pentano para proporcionar la sal deseada como un sólido blanco.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92a):



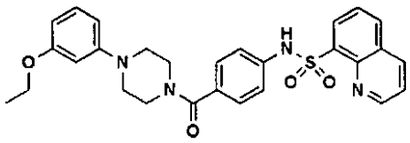
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 9.15 (bs, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.15-7.20 (dd, 4H), 6.90-7.00 (m, 2H),6.82 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40-3.78 (bm, 4H), 2.80-3.00 (bs, 4H); pureza de HPLC: 97.11%; MS, m/z encontrado 503.2 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92b):



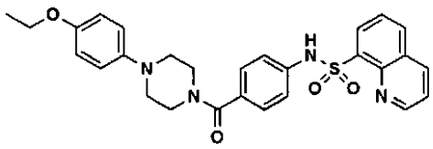
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 6H), 6.90 (d, 2H), 6.80 (t, 1H), 3.30-3.70 (bs, 4H), 3.00-3.20 (bm, 4H); pureza de HPLC 98.50%: MS, m/z encontrado 473.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-etoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92c):



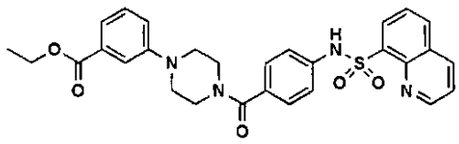
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 5H), 6.50 (m, 3H), 4.00 (q, 2H), 3.40-3.90 (bs, 4H), 3.00-3.20 (bm, 4H), 1.40 (t, 3H); pureza de HPLC 99.74%: MS, m/z encontrado 517.40 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-etoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92d):



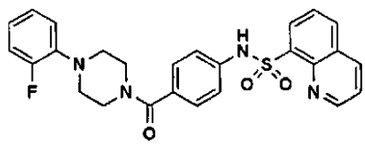
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.85 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.00 (bm, 4H), 1.4 (t, 3H); pureza de HPLC 99.36%: MS, m/z encontrado 517.40 *(M+1)*$^+$.

3-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (92e):



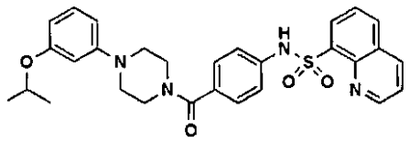
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.20 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (m, 3H), 4.40 (q, 2H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.20 (bm, 4H), 1.4 (t, 3H); pureza de HPLC 99.65%: MS, m/z encontrado 545.35 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92f):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (m, 2H), 3.40-3.80 (bm, 4H), 3.15 (bm, 4H); pureza de HPLC 99.16%: MS, m/z encontrado 491.35 *(M+1)*$^+$.

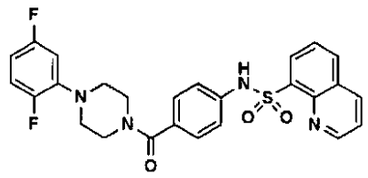
***N*-(4-(4-(3-isopropoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92g):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m,

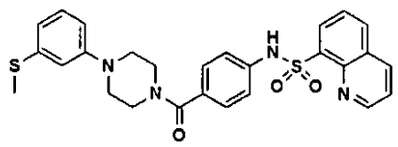
2H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.45 (m, 3H), 3.40-3.80 (bm, 4H), 3.15 (bm, 4H); pureza de HPLC 99.45%: MS, m/z encontrado 531.40 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(2,5-difluorofenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92h):



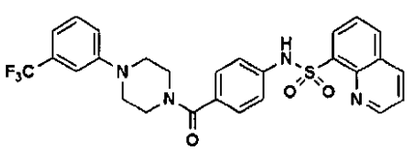
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.60 (m, 2H), 3.45-3.90 (bm, 4H), 3.00 (bm, 4H); pureza de HPLC 99.94%: MS, m/z encontrado 509.30 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(3-(metiltio)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92i):



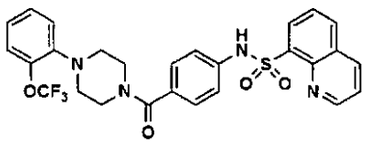
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 3.45-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H), 2.45 (s, 3H); pureza de HPLC 99.98%: MS, m/z encontrado 519.30 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92j):



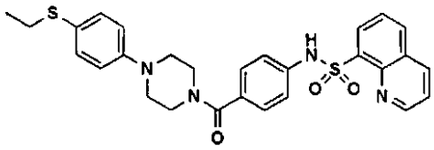
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 3.45-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H); pureza de HPLC 99.63%: MS, m/z encontrado 541.25 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92k):



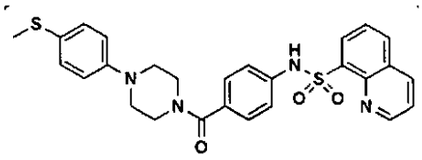
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.95-7.15 (m, 4H), 3.45-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H); pureza de HPLC 99.89%: MS, m/z encontrado 557.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-(etiltio)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92l):



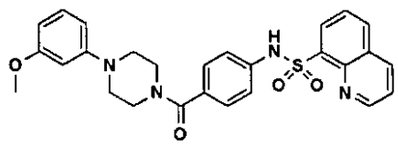
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 3.45-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H), 2.90 (q, 2H), 1.15 (t, 3H); pureza de HPLC 98.53%: MS, m/z encontrado 533.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-(metiltio)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92m):



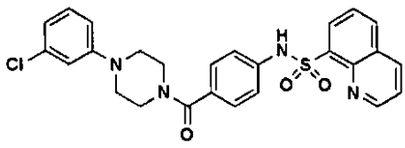
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.20 (m, 6H), 6.85 (d, 2H), 3.20-3.70 (bm, 4H), 3.05 (bm, 4H), 2.35 (s, 3H); pureza de HPLC 91.00%: MS, m/z encontrado 518.50 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-(metoxi)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92n):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.00 - 7.20 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.20-3.70 (bm, 4H), 3.05 (bm, 4H); pureza de LCMS 100.00%: MS, m/z encontrado 503.35 *(M+1)*$^+$.

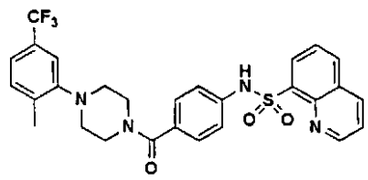
N-(4-(4-(3-(cloro)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92o):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.10 -

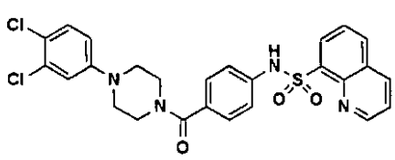
7.20 (m, 5H), 6.85 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 3.40-3.85 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H); pureza de LCMS 97.15%: MS, m/z encontrado 507.30 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-(metil)-5-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92p):



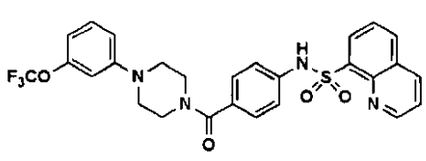
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 3.40-3.85 (bm, 4H), 2.85 (bm, 4H), 2.35 (s, 3H); pureza de LCMS 99.65%: MS, m/z encontrado 555.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3,4-(dicloro)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92q):



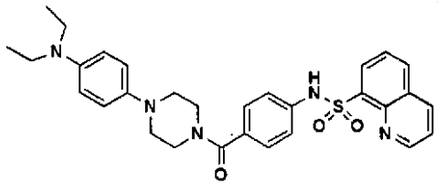
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.10 - 7.20 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 3.20-3.65 (bm, 4H), 3.10 (bs, 4H); pureza de HPLC 93.48%: MS, m/z encontrado 542.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92r):



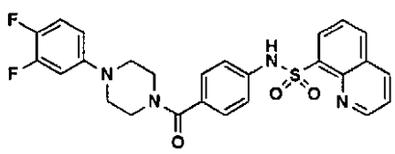
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bs, 4H); pureza de HPLC 90.37%: MS, m/z encontrado 557.50 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-(N,N-dietilamino)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92s):



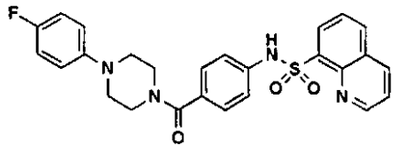
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.3 (q, 4H), 2.80 - 3.10 (bm, 4H), 1.1 (t, 6H); pureza de HPLC 97.59%: MS, m/z encontrado 544.50 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3,4-(difluoro)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92t):



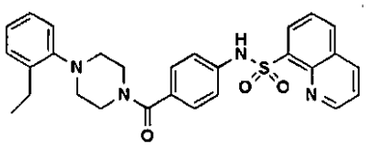
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.00 (bs, 4H); pureza de HPLC 99.73%: MS, m/z encontrado 509.55 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-(fluoro)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92u):



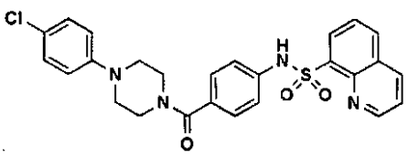
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.00 (bs, 4H); pureza de HPLC 97.39%: MS, m/z encontrado 491.25 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(2-(etil)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92v):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.05 - 7.30 (m, 7H), 7.00 (d, 1H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 2.80 (bm, 4H), 2.7 (q, 2H), 1.20 (t, 3H); pureza de HPLC 98.85%: MS, m/z encontrado 501.05 $(M+1)^+$.

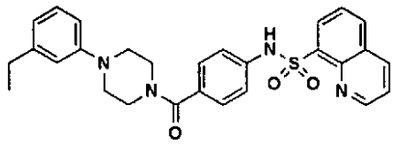
N-(4-(4-(4-(cloro)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92w):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.10 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bm,

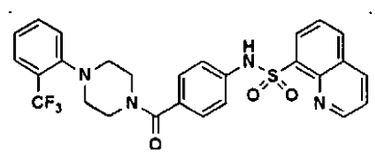
4H); pureza de LCMS 99.88%: MS, m/z encontrado 507.25 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-(etil)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92x):



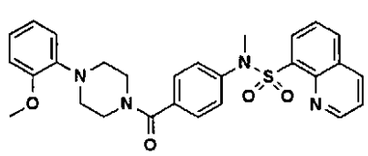
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.75 (m, 3H), 3.40-3.90 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H), 2.6 (q, 2H), 1.2 (t, 3H); pureza de LCMS 96.79%: MS, m/z encontrado 501.30 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92y):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (d, 2H) 3.40-3.90 (bm, 4H), 2.90 (bm, 4H); pureza de HPLC 99.65%: MS, m/z encontrado 541.15 *(M+1)*$^+$.

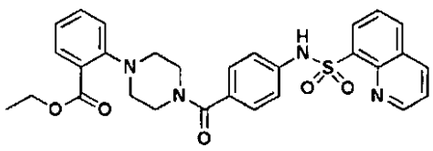
N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)-N-metilquinolin-8-sulfonamida (92z):



^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.55 (m, 1H),

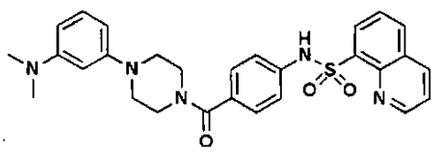
8.3 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.30-3.80 (bm, 4H), 2.80-3.00 (bm, 4H); pureza de HPLC 97.68%: MS, m/z encontrado 517.3 *(M+1)*$^+$.

2-(4-(4-(N-metilquinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (92aa):



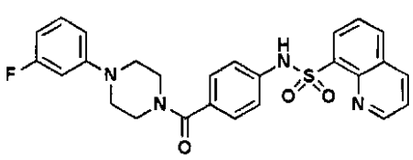
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.43 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 3.30-3.80 (bm, 4H), 2.80-3.00 (bm, 4H), 1.25 (t, 3H); pureza de LCMS 97.43%: MS, m/z encontrado 545.1 *(M+1)*$^+$, 567.1 *(M+23)*.

***N*-(4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ab):**



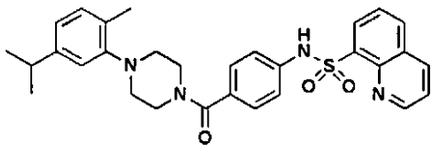
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.11-9.16 (d, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.22-8.55 (d, 2H), 8.02-8.06 (d, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.02-7.32 (m, 6H), 6.20-6.54 (m, 2H), 3.20-3.94 (m, 4H), 3.00-3.22 (bs, 4H), 2.84-2.94 (s, 6H); pureza de LCMS 98.33%: MS, m/z encontrado 516.3 *(M+1)*$^+$, 538.3 *(M+23)*.

***N*-(4-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ac):**



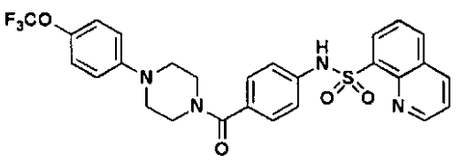
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.10-9.15 (d, 1H), 8.22-8.40 (m, 2H), 7.98-8.11 (d, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.02-7.28 (m, 6H), 6.42-6.64 (m, 3H), 3.42-3.84 (bd, 4H), 3.00-3.22 (m, 4H); pureza de LCMS 93.74%: MS, m/z encontrado 491.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(5-isopropil-2-metilfenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ad):



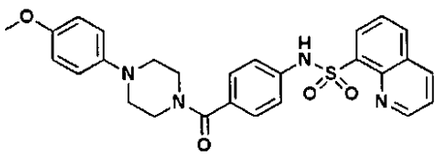
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (d, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.24-8.38 (dd, 2H), 8.00-8.15 (d, 1H), 7.54-7.66 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 3H), 6.86-6.94 (m, 2H), 3.42-3.92 (bd, 4H), 2.80-2.98 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.14-1.24 (d, 6H), 0.80-0..92 (m, 1H); pureza de HPLC 98.76%:

N-(4-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ae):



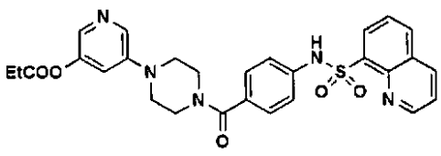
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (d, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.23-8.38 (dd, 2H), 8.00-8.15 (d, 1H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.14-7.24 (m, 6H), 6.80-6.89 (d, 2H), 3.42-3.92 (bd, 4H), 3.00-3.18 (bs, 4H); pureza de HPLC 98.77%:

_N_-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92af):



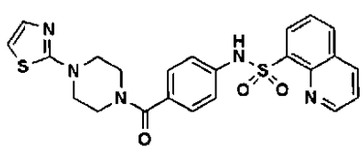
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.41 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.21-8.45 (ddd, 3H), 7.63-7.78 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 4H), 6.78-6.94 (d, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.22-3.54 (m, 4H), 2.84-3.08 (m, 4H); pureza de LCMS= 93.70%: MS, m/z encontrado 503.1 *(M+1)*$^+$.

Propionato de 5-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)piridin-3-ilo (92ag):



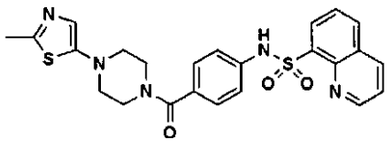
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.42 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.40-8.54 (dt, 2H), 8.24-8.28 (d, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.05-7.22 (m, 4H), 4.21-4.38 (q, 2H), 3.3 - 3.8 (m, 8H), 1.25 (t, 3H); pureza de LCMS: 98.85%; MS, m/z encontrado 546.3 *(M+1)*$^+$.

_N_-(4-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ah):



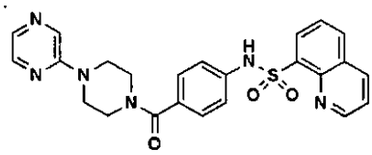
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 3.3 - 3.8 (m, 8H); pureza de HPLC: 99.79%; MS, m/z encontrado 480.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-metiltiazol-5-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ai):



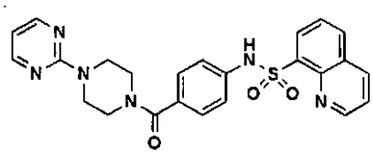
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.42 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.8 (s, 1H), 3.5 (bm, 4H), 2.95 (bm, 4H), 2.4 (s, 3H); pureza de HPLC: 95.78%; MS, m/z encontrado 494.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92aj):



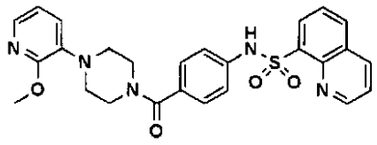
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 3.3 - 3.7 (m, 8H); pureza de HPLC: 98.10%; MS, m/z encontrado 475.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ak):



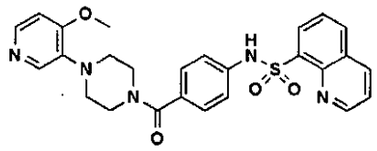
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.42 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.30 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 3.3 - 3.8 (m, 8H); pureza de HPLC: 99.52%; MS, m/z encontrado 475.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92al):**



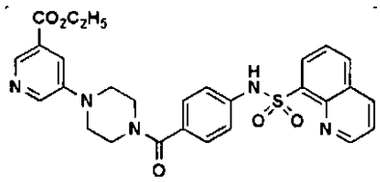
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 2.80-3.00 (4H, m), 3.40-3.85 (4H, m), 3.85 (3H, s), 6.91 (1H, m), 7.11-7.20 (5H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.27-8.29 (1H, m), 8.41-8.53 (2H, m), 9.12 (1H,m), 10.44 (1H, s). MS 504.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(4-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92am):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (d, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.25-8.40 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.40 - 3.80 (bm, 4H), 3.10 (bm, 4H); pureza de HPLC: 97.14%; LCMS, m/z encontrado 504.35 *(M+1)*$^+$.

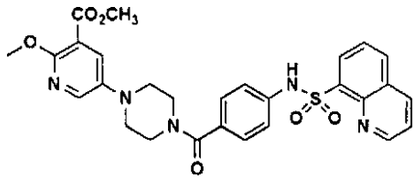
***N*-(4-(4-(5-(etoxicarbonil)piridin-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92an):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.30 (q, 2H), 3.4 - 3.8

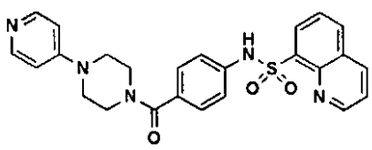
(bm, 4H), 3.1 (bm, 4H), 1.3 (t, 3H); pureza de LCMS: 98.85%; MS, m/z encontrado 546.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(5-(metoxicarbonil)-6-metoxi)piridin-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ao):



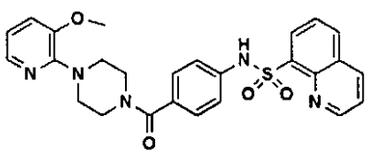
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (d, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.4 - 3.8 (bm, 4H), 3.1 (bm, 4H); pureza de HPLC: 94.72%; MS, m/z encontrado 562.18 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ap):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.2(s, 1H), 8.22-8.40 (m, 4H), 8.00-8.04 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.05-7.22 (dd, 4H), 6.60-6.68 (d, 1H), 3.2-3.8 (m, 8H); pureza de LCMS: 97.37%; LCMS, m/z encontrado 474.05 *(M+1)*$^+$.

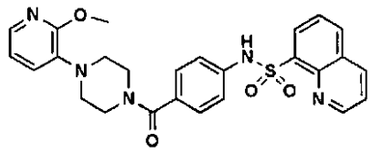
N-(4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92aq):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.22 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.22-8.50 (ddd, 3H), 7.62-7.78 (m, 3H), 7.11-7.22 (m, 5H), 6.82-

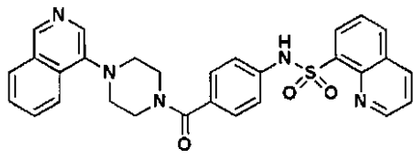
6.86 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H); pureza de LCMS: 97.96%; LCMS, m/z encontrado 504.3 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92ar):



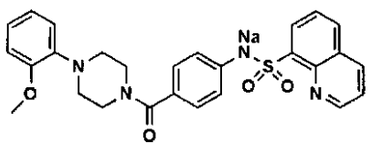
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.21 (s, 1H), 9.12-9.13 (d, 1H), 8.27-8.53 (ddd, 3H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 5H), 6.87-6.90 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.29-3.50 (m, 4H), 2.92 (bm, 4H); pureza de LCMS 97.11%; LCMS, m/z encontrado 504.3 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(isoquinolin-4-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92as):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52-8.58 (s, 1H), 8.25-8.41 (dd, 2H), 7.98-8.18 (m, 4H), 7.54-7.78 (m, 4H), 7.22-7.28 (d, 2H), 7.02-7.16 (d, 2H), 3.82-3.98 (m, 4H), 2.94-3.22 (bs, 4H); pureza de HPLC 94.23%; MS m/z encontrado 524.25 $(M+1)^+$.

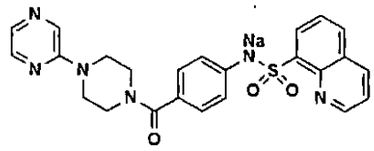
(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)(quinolin-8-ilsulfonil)amida sódica (92at):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.00 (s, 1H), 8.40 (m, 2H),

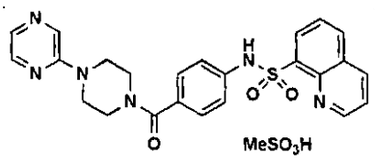
8.00 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 4H), 6.80 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (bs, 4H), 2.90 (bs, 4H); pureza de LCMS: 95.17%; MS, m/z encontrado 503.25 *(M-Na+1)*$^+$.

(4-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)(quinolin-8-ilsulfonil)amida sódica (92au):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.05 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 3.50 (bs, 8H); pureza de LCMS: 98.60%; MS, m/z encontrado 475.15 *(M-Na+1)*$^+$.

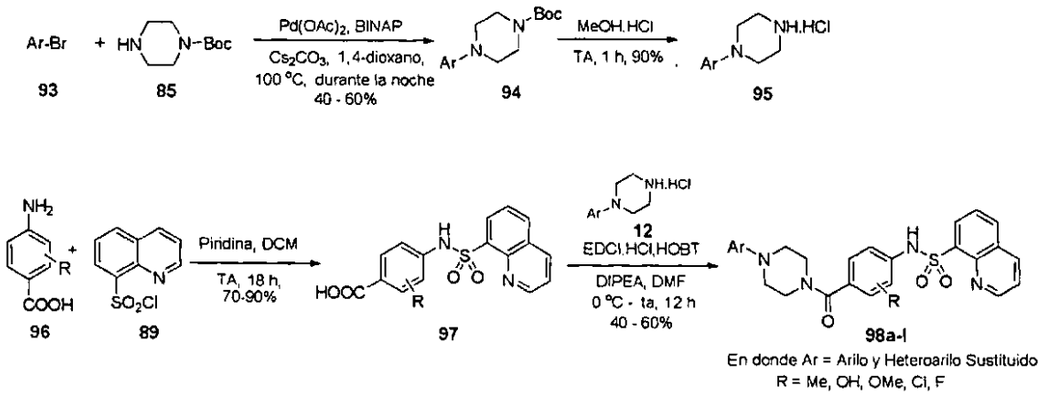
Metansulfonato de *N*-(4-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92av):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.45 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 3.50 (bm, 8H), 2.4 (s, 3H); pureza de LCMS: 98.41%; MS, m/z encontrado 475.15 *(M-MsSO$_3$H+1)*$^+$.

Síntesis de análogos de N4-aril/heteroaril piperazina con anillo central fenilo sustituido

Esquema de reacción 13



Procedimiento General para el Compuesto 94: Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**93**, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente por 30 min. BINAP (0.134 g, 0.215 mmol), acetato de paladio (0.0096 g, 0.043 mmol) y carbonato de cesio (1.40 g, 4.3 mmol) se agregaron a la mezcla de reacción y la purga de nitrógeno se continuó por otros 20 min. y finalmente se agregó N-Boc piperazina (**85**, 0.4 g, 2.15 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo entonces se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice) usando 10 % de

acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto (**94**) (40-60%).

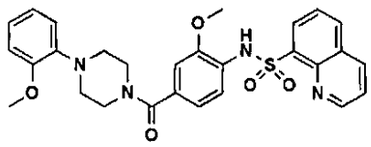
Procedimiento General para el Compuesto (95): N^1-Boc-N^4-arilpiperazina (**94**, 1.075 mmol) se tomó en un matraz de fondo redondo y se agregó HCl metanólico (20 ml, 20 %) el cual resultó en la formación de una solución homogénea y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), el solvente se removió bajo vacío. El producto crudo se lavó con acetato de etilo repetidamente y después se secó bien para obtener la sal de clorhidrato (**95**) (90%) como un sólido blanco.

Procedimiento General para el Compuesto 97: A una solución de amina (**96**, 30.16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml), se agregó cloruro de quinolin-8-sulfonilo (**89**, 8.24 g, 36.19 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), solución de HCl 1N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo vacío. El producto crudo se co-destiló con tolueno para remover los remanentes de piridina y se secó para proporcionar sulfonamida (**97**) (70-90%) como un sólido blancuzco y se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento General para los Compuestos 98a-l: A una solución agitada del ácido carboxílico (**97**, 0.61 mmol) en DMF a 0

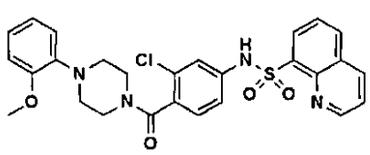
°C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBt (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces clorhidrato de amina (**95**, 0.61 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se vertió en 1.0 M HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $NaSO_4$ y se filtró. El solvente se removió por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar la amida **(98a-1)** (40-60%) como un sólido blancuzco.

***N*-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (98a):**



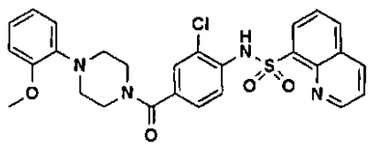
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.30 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 6.95 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (bs, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (bs, 2H), 2.95 (bs, 2H), 2.80 (bs, 2H); pureza de HPLC 99.73%; MS, m/z encontrado 533.30 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-3-clorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98b):**



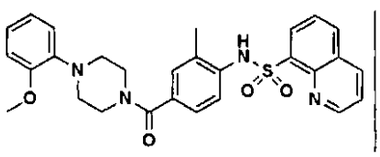
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.60 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.95 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (bs, 2H), 3.10 (bs, 2H), 2.95 (bs, 2H), 2.80 (bs, 2H); pureza de HPLC 94.42%; MS, m/z encontrado 537.25 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-clorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98c):



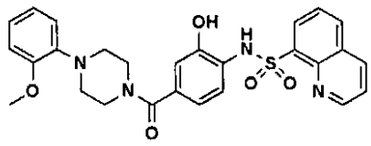
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.50 (bs, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 - 3.75 (bm, 4H), 2.95 (bm, 4H); pureza de LCMS 97.99%; MS, m/z encontrado 537.20 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (98d):



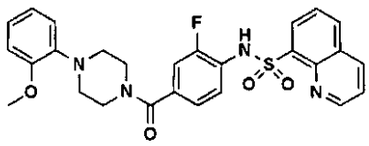
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.40 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 - 7.10 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.30 - 3.75 (bm, 4H), 2.95 (bm, 4H), 2.05 (s, 3H); pureza de HPLC 99.11%; MS, m/z encontrado 517.14 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-hidroxifenil)quinolin-8-sulfonamida (98e):**



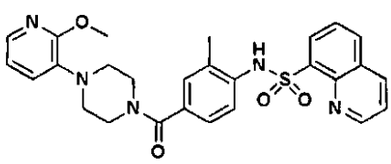
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.2 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.80 - 6.98 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.30 - 3.60 (bm, 4H), 2.85 (bm, 4H); pureza de HPLC 95.25%; MS, m/z encontrado 519.14 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98f):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.15 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.13 - 7.25 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.65 - 4.05 (bm, 4H), 3.30 (bm, 4H); pureza de LCMS 99.50%; MS, m/z encontrado 521.10 *(M+1)*$^+$.

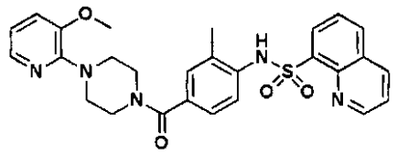
***N*-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (98g):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (s, 1H), 8.40-8.51 (d, 1H), 8.20-8.38 (m, 2H), 8.02-8.11 (d, 1H), 7.82-8.88 (d, 1H),

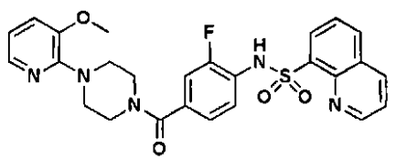
7.56-7.66 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.02-7.18 (d, 2H), 6.84-6.88 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.78-3.96 (bs, 2H), 3.58-3.62 (bs, 2H), 2.84-3.12 (bs, 4H), 2.22 (s, 3H); pureza de HPLC 90.41%; MS, m/z encontrado 518.20 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (98h):



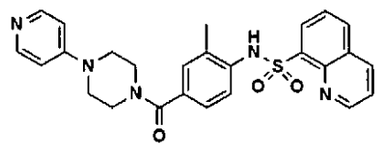
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (d, 1H), 8.40-8.51 (d, 1H), 8.23-8.31 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-8.11 (d, 1H), 7.82-8.84 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.11-7.18 (s, 1H), 6.98-7.02 (t, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78-3.84 (bs, 2H), 3.26-3.64 (bs, 6H), 2.24 (s, 3H); pureza de LCMS 96.68%, LCMS, m/z encontrado 518.2 *(M+1)*$^+$.

N-(2-fluoro-4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (98i):



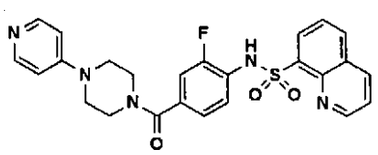
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.38-8.42 (d, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 8.02-8.13 (d, 2H), 7.72-7.80 (t, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 6.84-2.12 (dd, 2H), 6.70-6.78 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48-3.82 (bs, 4H), 3.00-3.18 (bs, 4H); pureza de LCMS 96.76%, LCMS, m/z encontrado 522.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (98j):



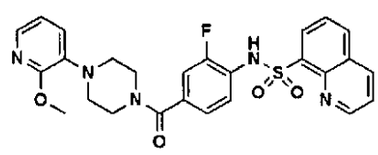
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.10 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.65 (d, 2H), 3.45 - 3.90 (bm, 4H), 3.30 (bm, 4H), 2.22 (s, 3H); pureza de LCMS 100.00%; MS, m/z encontrado 488.30 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98k):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.10 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 3.45 - 3.90 (bm, 4H), 3.30 (bm, 4H); pureza de LCMS 99.81%; MS, m/z encontrado 492.30 *(M+1)*$^+$.

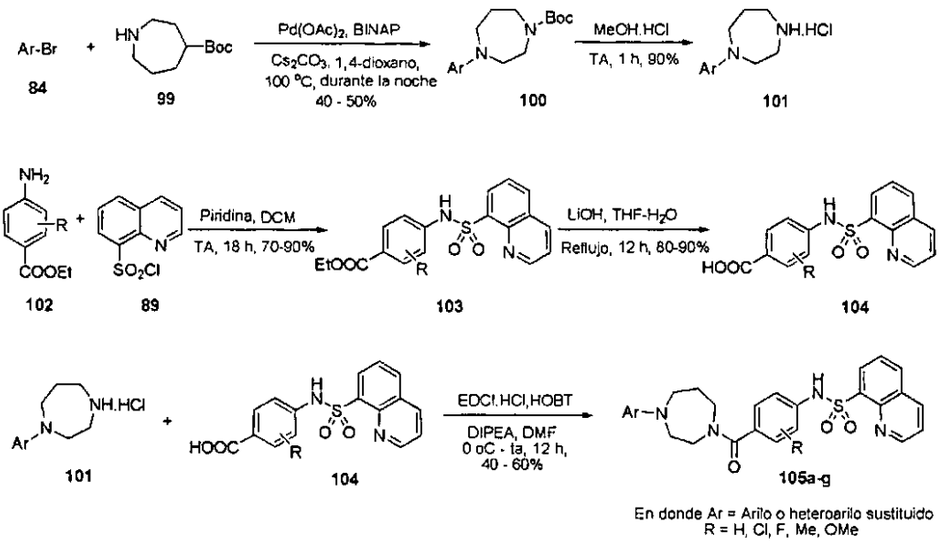
N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98l):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.18 (d, 1H), 8.90 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.45 - 3.90 (bm, 4H), 3.00 (bm, 4H); pureza de HPLC 96.60%; MS, m/z encontrado 522.25 *(M+1)*$^+$.

Síntesis de análogos de N4-aril/heteroaril homopiperazina

Esquema de reacción 14



Procedimiento General para el Compuesto (100): Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**84**, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente por 30 min. BINAP (0.134 g, 0.215 mmol), acetato de paladio (0.0096 g, 0.043 mmol) y carbonato de cesio (1.40 g, 4.3 mmol) se agregaron a la mezcla de reacción y la purga de nitrógeno se continuó por otros 20 min. y finalmente se agregó N-Boc homopiperazina (**99**, 0.428 g, 2.15 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo entonces se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice) usando 10 % de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto (**100**) (40-

50%).

Procedimiento General para el Compuesto (101): N^1-Boc-N^4-arilhomopiperazina (**100**, 1.070 mmol) se tomó en un matraz de fondo redondo y se agregó HCl metanólico (20 ml, 20 %) el cual resultó en la formación de una solución homogénea y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), el solvente se removió bajo vacío. El producto crudo se lavó con acetato de etilo repetidamente y después se secó bien para obtener el compuesto (**101**) (90%) como un sólido blanco.

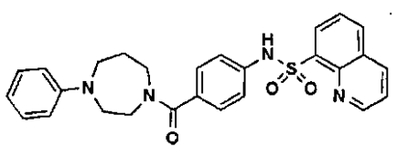
Procedimiento General para el Compuesto 103: A una solución de amina (**102**, 30.16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml), se agregó cloruro de quinolin-8-sulfonilo (**89**, 8.24 g, 36.19 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), solución de HCl 1N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo vacío. El producto crudo se co-destiló con tolueno para remover los remanentes de piridina y se secó para proporcionar sulfonamida (**103**) (70-90%) como un sólido blancuzco y se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento para la preparación de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico (104): Se disolvió éster (**103**, 5 g, 14.04 mmol) en una mezcla de THF-agua (100:100 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente. A esta solución se agregó LiOH (3.0 g, 7.0

mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción entonces se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y después se acidificó con HCl diluto. La suspensión resultante se filtró y el residuo se co-destiló con tolueno. Este producto entonces se secó bajo vacío para proporcionar ácido carboxílico (**104**) (80-90%) como un sólido blancuzco.

Procedimiento General para el Compuesto 105a-g: A una solución agitada del ácido carboxílico (**104**, 0.61 mmol) en DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBt (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Clorhidrato de amina (**101**, 0.61 mmol) se agregó entonces a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se vertió en 1.0 M HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $NaSO_4$ y se filtró. El solvente se removió por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar la amida **(105a-g)** (40-60%) como un sólido blancuzco.

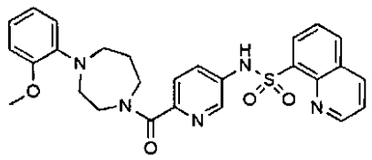
***N*-(4-(4-fenil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (105a)**:



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.20 (s, 1H), 9.10 (s,

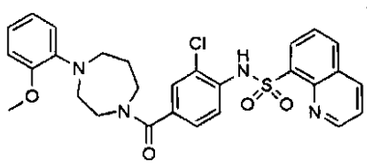
1H), 8.52 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.85 - 7.20 (m, 5H), 6.40 - 6.75 (m, 4H), 3.10 - 3.70 (m, 8H), 1.82 (bm, 2H); pureza de HPLC: 95.19%; MS, m/z encontrado 487.30 *(M+1)*$^+$.

N-(6-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)piridin-3-il)quinolin-8-sulfonamida (105b):



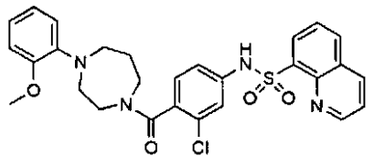
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15-9.19 (m, 1H), 8.32-8.42 (m, 2H), 8.20-8.26 (d, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 7.58-7.74 (m, 5H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.92-7-18 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.42-2.58 (m, 2H); pureza de LCMS 99.92%; MS, m/z encontrado 518.5 *(M+1)*$^+$.

N-(2-cloro-4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (105c):



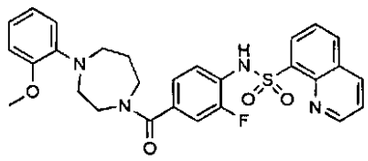
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (d, 1H), 8080-8.92 (m, 1H), 8.40-8.52 (m, 1H), 8.20-8.26 (d, 1H), 8.02-8.06 (d, 1H), 7.68-7.82 (dd, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 6.84-7.05 (m, 5H), 6.66-6.68 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.21-3.36 (m, 3H), 3.16-3.19 (bs, 3H), 2.00-2.11 (bs, 1H), 1.82-1.98 (bs, 1H); pureza de LCMS 97.10%; LCMS, m/z encontrado 551.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(3-cloro-4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (105d):**



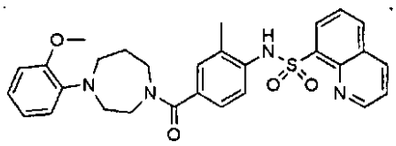
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (s, 1H), 8.32-8.44 (m, 3H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.88-7.05 (m, 3H), 6.80-6.84 (m, 1H), 3.74-3.91(m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.14-3.42 (m, 6H), 1.82-1.86 (m, 2H); pureza de LCMS 99.47%; MS, m/z encontrado 551.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-fluoro-4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (105e):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.15 (s, 1H), 8.32-8.44 (d, 2H), 8.02-8.07 (t, 1H), 7.70-7.84 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.37-7-40(m, 2H), 6.82-7.10 (m, 4H), 3.91-4.15(m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 2.35-42 (m, 2H); pureza de LCMS 99.01%; MS, m/z encontrado 535.5 *(M+1)*$^+$.

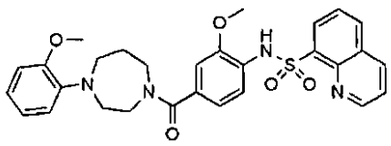
N-(4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (105f):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.25 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.54-8.58 (d, 1H), 8.22-8.30(dd, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 6.78-7.18 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 3.20-3.64 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.82

(bm, 2H); pureza de LCMS: 99.67%; MS, m/z encontrado 531.4 *(M+1)*$^+$.

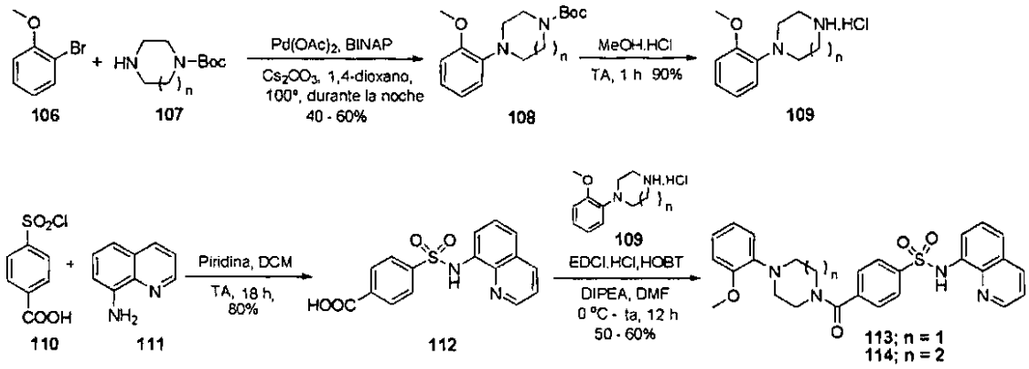
N-(2-metoxi-4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (105g):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.17 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34-8.58 (dd, 2H), 8.02-8.10(d, 1H), 7.56-7.64 (t, 2H), 6.82-6.94 (m, 4H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.24-6.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 4H), 3.04-3.22 (m, 2H), 1.82 (bm, 2H); pureza de LCMS: 94.21%; MS, m/z encontrado 547.3 *(M+1)*$^+$.

Síntesis de análogos de sulfonamida inversos de N4-aril/heteroarilpiperazin/homopiperazina

Esquema de reacción 15



Procedimiento General para el Compuesto (108): Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**106**, 0.4 g, 2.15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente por 30 min. BINAP (0.134 g, 0.215 mmol), acetato de paladio (0.0096 g, 0.043 mmol) **y** carbonato de cesio (1.40 g, 4.3

mmol) se agregaron a la mezcla de reacción y la purga de nitrógeno se continuó por otros 20 min. y finalmente se agregó N-Boc amina (**107**, 2.15 mmol) y se agitó a 100 °C durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo entonces se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice) usando 10 % de acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto (**108**) (40-60%).

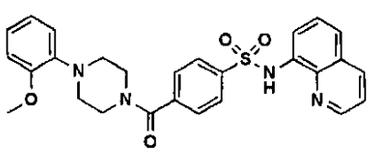
Procedimiento General para el Compuesto (109): El Compuesto **108** (1.075 mmol) se tomó en un matraz de fondo redondo y se agregó HCl metanólico (20 ml, 20 %) el cual resultó en la formación de una solución homogénea y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), el solvente se removió bajo vacío. El producto crudo se lavó con acetato de etilo repetidamente y después se secó bien para obtener el compuesto (**109**) (90%) como un sólido blanco.

Procedimiento General para el Compuesto 112: A una solución de ácido (4-clorosulfonil)benzoico (**110**, 1.6 g, 7.27 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml), se agregó 8-aminoquinolina (**111**, 1.15 g, 8.0 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En la terminación de la reacción (se

monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), solución de HCl 1N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo vacío. El producto crudo se co-destiló con tolueno para remover los remanentes de piridina y se secó para proporcionar sulfonamida (**112**) (1.9 g, 80%) como un sólido blancuzco y se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación adicional.

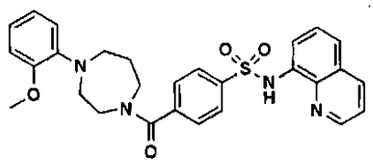
Procedimiento General para el Compuesto 113/114: A una solución agitada del ácido carboxílico (**112**, 0.61 mmol) en DMF a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó EDCI (0.129 gm, 0.671 mmol), HOBt (0.91 gm, 0.671 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Clorhidrato de amina (**109**, 0.61 mmol) se agregó entonces a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción (se monitoreó por TLC), la mezcla de reacción se vertió en 1.0 M HCl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre $NaSO_4$ y se filtró. El solvente se removió por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía en gel de sílice (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) o HPLC preparativa para proporcionar la amida **(113/114)** (50-60%) como un sólido blancuzco.

4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencensulfonamida (113):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.18(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.54-8.56 (d, 1H), 7.89-7.93 (d, 2H), 7.66-7.94 (m, 2H), 7.44-7.57 (m, 4H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.20-3.54 (m, 2H), 2.91-2.94 (bs, 2H), 1.82-1.86 (bs, 2H); pureza de HPLC 99.01%; MS, m/z encontrado 503.3 *(M+1)*$^+$.

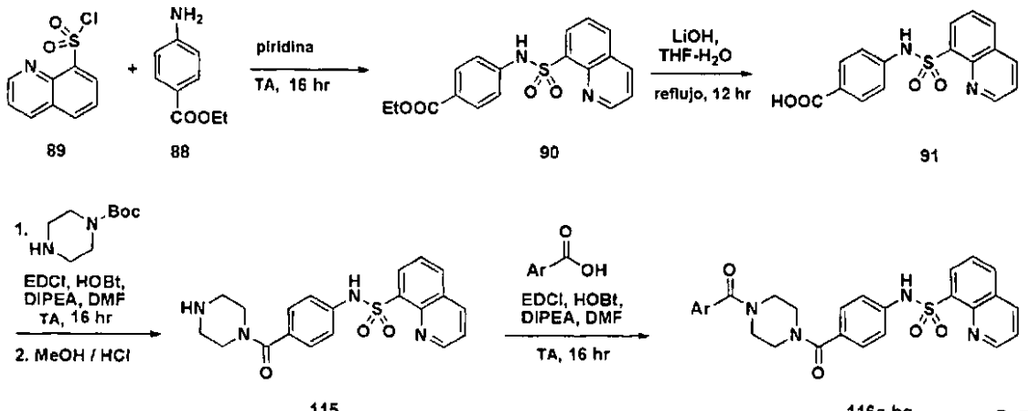
4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepan-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencensulfonamida (114):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.25 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.80-7.99 (m, 3H), 7.38-7.59(m, 4H), 7.15-7.27 (m, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 3.74-3.91(m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.14-3.42 (m, 6H), 1.82-1.86 (m, 2H); pureza de LCMS 99.97%; MS, m/z encontrado 517.3 *(M+1)*$^+$.

Síntesis de Compuestos a Base de Piperazina con Anillos Fenilo Sustituidos

Esquema de reacción 16



4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (90): A una solución agitada de 4-aminobenzoato de etilo (5 gm, 30.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó por 10 min. Entonces se agregó cloruro de quinolin-8-sulfonilo **89** (8.94 gm, 39.4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó por 16 hr a TA. Después de la terminación de la reacción, el solvente se removió conforme a baja presión. Los rastros de piridina se removieron por co-destilación con tolueno. Se agregó éter dietílico al residuo resultante, y el producto sólido se filtró y se secó en aire. El producto crudo resultante (8.0 gm, 74 %) se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ácido 4-(Quinolin-8-sulfonamido)benzoico (91): A una solución agitada de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo **90** (8 gm, 22.4 mmol) en THF:H_2O (1:1) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó LiOH sólido (9.4 gm, 224 mmol) a TA. La solución entonces se sometió a reflujo por 6 hr. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2x 100 ml) para remover impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con solución de ácido cítrico. Lo precipitado resultante se filtró y se secó en aire. Los rastros de agua se removieron por co-destilación con tolueno. El sólido blancuzco resultante (5.9 gm, 80 %) se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

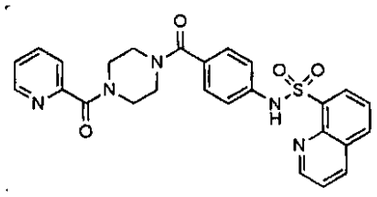
***N*-(4-(Piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (115)**: Se agregó EDCI (3.8 g, 19.8 mmol) y HOBT (2.67 g, 19.8 mmol) a una solución agitada del ácido **91** (6.5 g, 19.8 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal

tiempo se agregó DIPEA (11 ml, 59.45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces Boc-piperazina (3.68 g, 19.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) para dar el producto puro, Boc-**115** (8.0 g, 82%) como un sólido blancuzco, el cual se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) por 2 hr a TA. Después del desdoblamiento completo del grupo Boc, el solvente se removió conforme a baja presión, para dar el producto crudo como una sal de HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con $NaHCO_3$ (pH 10). El producto deseado entonces se dividió en acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el solvente se removió conforme a baja presión para dar la amina libre **115** como un sólido blancuzco (6.0 g, 95 %).

Procedimiento general para la síntesis de amidas 116a-bg: EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) se agregaron a una solución agitada del Ar-COOH (0.2525 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo se agregó DIPEA (139 µL, 0.7575 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces la amina **115** (100 mg, 0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se

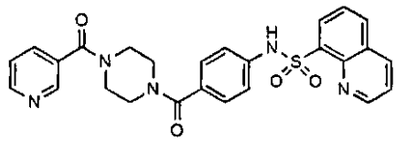
llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por ya sea por cromatografía en columna en sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros en 55-69% de rendimientos.

N-(4-(4-Picolinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116a):



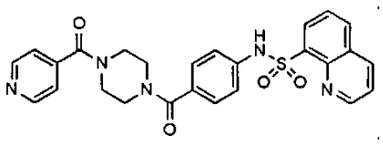
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 3H), 9.1 (d, 1H), 10.2-10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.7%; LCMS, m/z encontrado 502.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-Nicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116b):



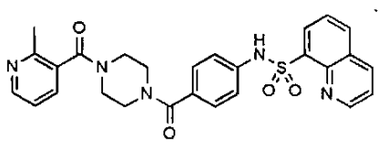
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.4-8.6 (m, 3H), 9.1 (d, 1H), 10.2-10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.7%; LCMS, m/z encontrado 502.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-Isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116c):



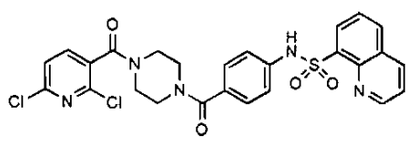
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 2H), 10.2-10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS, m/z encontrado 502.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Metilnicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116d):**



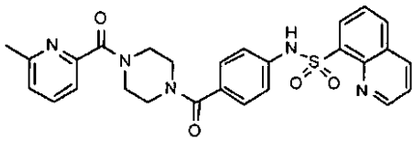
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2 (s, 3H), 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.6-7.9 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS, m/z encontrado 516.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2,6-Dicloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116e):**



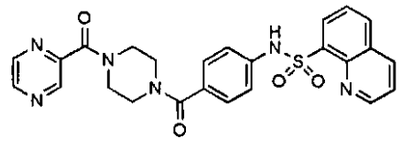
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2 (s, 3H), 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 9.1 (m, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS, m/z encontrado 570.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(6-Metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116f):



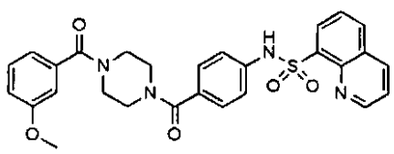
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.5 (s,3H), 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.3 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.9%; LCMS, m/z encontrado 516.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(Pirazin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116g):**



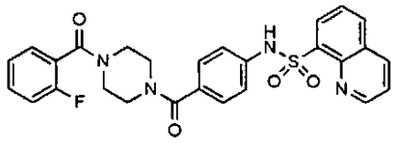
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.2-8.4 (m, 1H), 8.6 (m, 2H), 9.0 (s, 1H), 9.2(m, 1H); Pureza de HPLC: 97.5%; LCMS, m/z encontrado 503.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(3-Metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116h):**



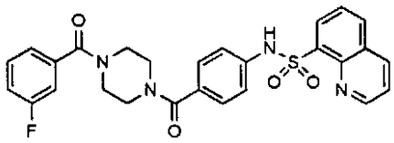
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.3-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.2(m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (s, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.3%; LCMS, m/z encontrado 531.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116i):**



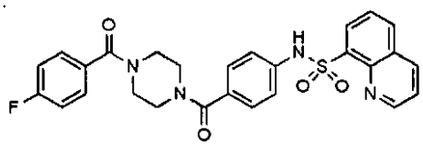
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2 (m, 4H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H) 7.0-7.5 (m, 8H), 7.7 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.3%; LCMS, m/z encontrado 519.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(3-Fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116j):**



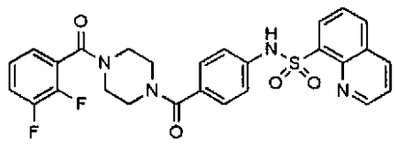
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.4(m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.3%; LCMS, m/z encontrado 519.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(4-Fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116k):**



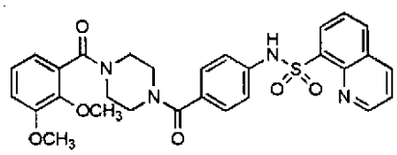
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.4 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.3%; LCMS, m/z encontrado 519.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116l):



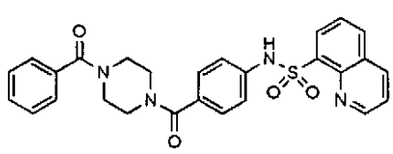
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 7.0-7.4 (m, 6H), 7.5-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.3%; LCMS, m/z encontrado 537.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2,3-Dimetoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116m):



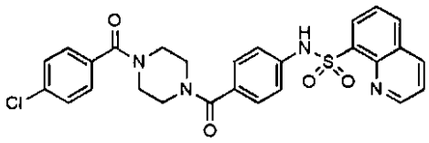
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2 (m, 4H), 3.6 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 6.8 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H) 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.2%; LCMS, m/z encontrado 561.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-Benzoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116n):



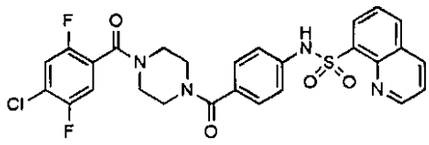
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (s, 8H), 6.8 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 2H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS, m/z encontrado 501.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(4-Clorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116o):**



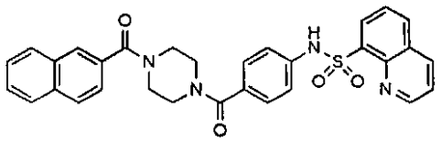
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.2-7.6 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS, m/z encontrado 535.0 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(4-Cloro-2,5-difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116p):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS, m/z encontrado 555.4 *(M+1)*$^+$.

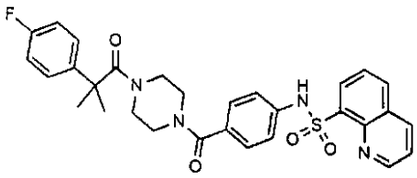
***N*-(4-(4-(2-Naftoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116r):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS, m/z encontrado 551.4 *(M+1)*$^+$.

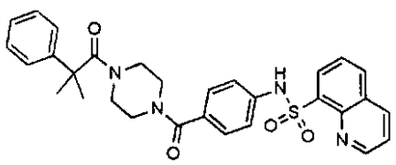
***N*-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-**

carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116s):



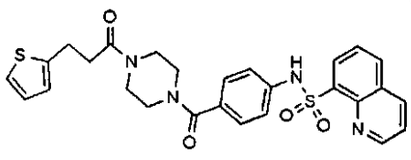
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.2 (s, 6H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS, m/z encontrado 561.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Metil-2-fenilpropanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116t):**



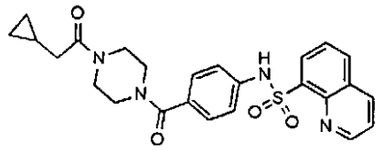
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 9H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 515.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(3-(Tiofen-2-il)propanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116u):**



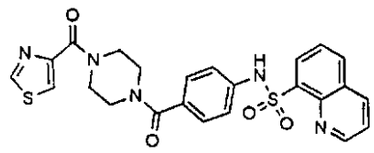
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.4-2.6 (m, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 5H), 6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.0%; LCMS, m/z encontrado 535.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Ciclopropilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116v):**



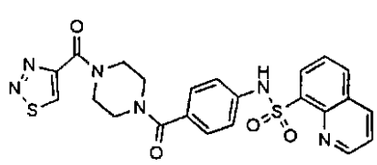
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.2 (m,2H), 0.6 (m, 2H), 1.0 (m,1H), 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.0(m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.9%; LCMS, m/z encontrado 479.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(Tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116w):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.2 (m, 2H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 2H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS, m/z encontrado 508.1 *(M+1)*$^+$.

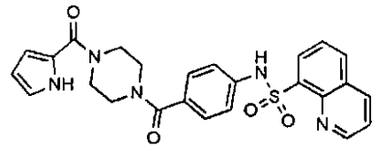
***N*-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116x):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.3-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 9.6 (s,1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS, m/z encontrado 508.1 *(M+1)*$^+$.

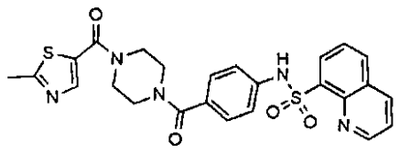
000167

N-(4-(4-(1H-Pirrol-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116y):



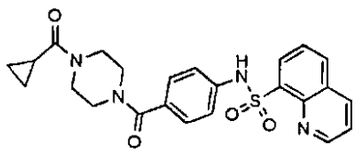
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 6.0 (m,1H), 6.4 (m,1H), 6.8 (m,1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m,1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), 11.4 (s,1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS, m/z encontrado 490.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-Metiltiazol-5-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116z):



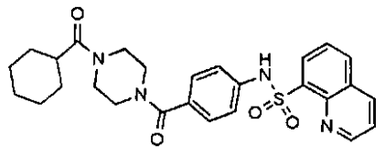
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.3 (s, 3H), 3.6-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m,5H), 7.6 (m,2H), 8.0 (m,1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS, m/z encontrado 521.6 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(Ciclopropancarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116aa):



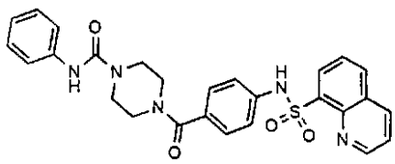
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.6-0.8 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m,1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H) ; Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 465.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(Ciclohexanocarbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116ab):



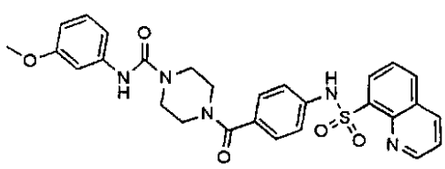
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.0-1.2 (m,5H), 1.6-1.8 (m,5H), 2.5 (m,1H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m,1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.0%; LCMS, m/z encontrado 507.15 *(M+1)*$^+$.

N-Fenil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ac):



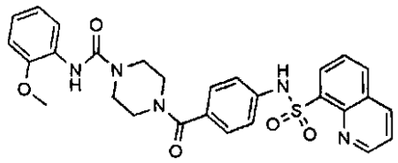
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m,8H), 7.0-7.2 (m, 6H),7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.2 (m, 2H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 516.4 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxifenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ad):



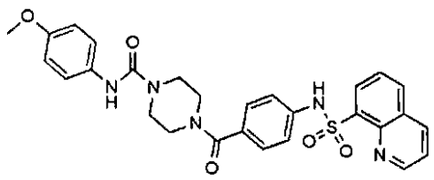
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.8 (m 8H), 3.9 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 7.23 (m, 7H), 7.9 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.4-8.6 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.27%; MS, m/z encontrado 546.16 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metoxifenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ae):



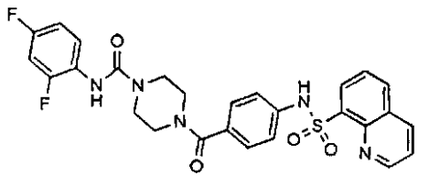
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.8 (m 8H), 3.9 (s, 3H), 6.8 (d 2H), 6.98 (d, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.9 (m, 4H), 8.42 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.73%; MS, m/z encontrado 546.14 *(M+1)*$^+$.

N-(4-Metoxifenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116af):



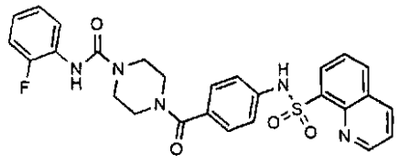
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.8 (m 8H), 3.9 (s, 3H), 5.9 (S 1H), 6.8 (d 2H), 6.98 (d, 2H), 7.23 (m, 6H), 7.9 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 4H), 9.24 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.22%; MS, m/z encontrado 546.17 *(M+1)*$^+$.

N-(2,4-Difluorofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ag):



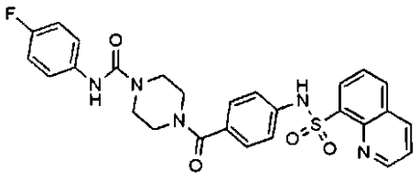
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.4 (m 8H), 7.9 (m 7H), 7.5 (m, 2H), 8.2-8.5 (d, 3H), 9.24 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.79%; MS, m/z encontrado 552.19 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Fluorofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ah):**



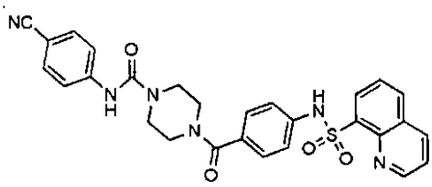
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.8 (m 8H), 7.2 (m, 7H), 7.6 (S, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.2 -8.6 (d, 4H), 9.24 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.38%; MS, m/z encontrado 534.22 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-Fluorofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ai):**



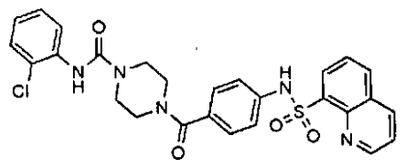
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.8 (m 8H), 7.2 (m, 5H), 7.42 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 8. 2-8.6 (d, 4H), 10.53 (s, 1H), 9.24 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.92%; MS, m/z encontrado 532.42 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-Cianofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116aj):**



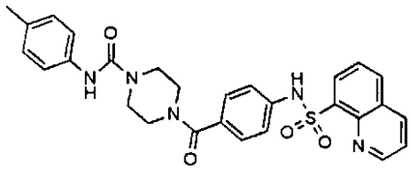
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.8 (m 8H), 7.23 (d, 4H), 7.9 (m, 6H), 8.42 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.23 (S 1H),), 9.1 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.97%; MS, m/z encontrado 541.30 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Clorofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ak):



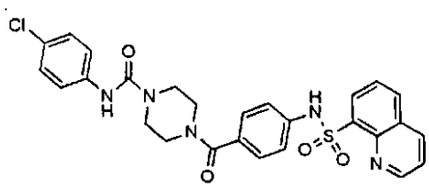
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.3 (m 8H), 7.2 (m, 6H), 7.3 (d, 4H), 7.9 (m, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.5 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.73%; MS, m/z encontrado 546.14 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)benzoil)-N-(p-tolil)piperazin-1-carboxamida (116al):



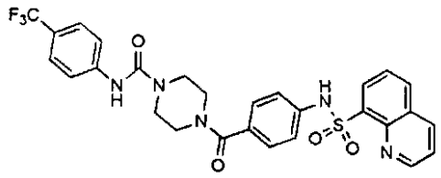
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.2 (S 3H), 3.8 (m 8H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.9 (m, 2H), 8.23-8.4 (d, 4H), 9.1 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.27 %; MS, m/z encontrado 530.19 *(M+1)*$^+$.

N-(4-Clorofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116am):



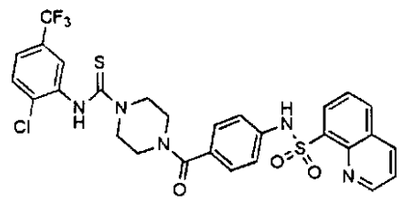
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.3 (m 8H), 7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H), 7.9 (m, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.5 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.92 %; MS, m/z encontrado 550.14 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)benzoil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida (116an):



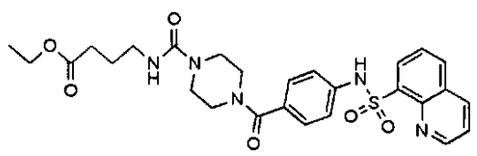
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.3 (m 8H), 7.4 (m, 6H), 7.5 (d, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.6 (d, 2H), 8.7 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.43 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.90 %; MS, m/z encontrado 584.05 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carbotioamida (116ao):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 9.4 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.1%; LCMS, m/z encontrado 634.17 *(M+1)*$^+$.

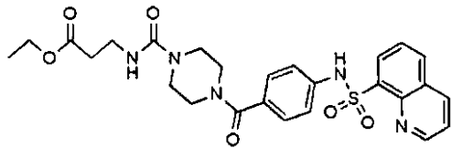
4-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamido)butanoato de etilo (116ap):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (t, 3H), 1.8 (q, 2H), 2.4 (t, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.6 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.7%; LCMS, m/z encontrado

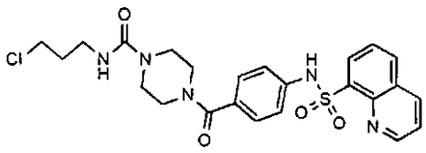
554.19 *(M+1)*$^+$.

3-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamido)propanoato de etilo (116aq):



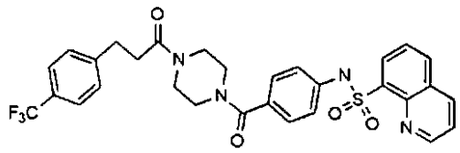
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.2 (t, 3H), 2.5 (t, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.6 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS, m/z encontrado 540.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(3-Cloropropil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxamida (116ar):**



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.5 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.8 (t, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.2 (m, 4H),7.6 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.3%; LCMS, m/z encontrado 517.1 *(M+1)*$^+$.

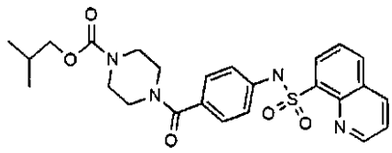
***N*-(4-(4-(3-(4-(Trifluorometil)fenil)propanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116as):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.7 (t, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.2 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.3 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H) ; Pureza de

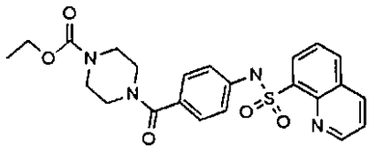
HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 597.45 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de isobutilo (116at):



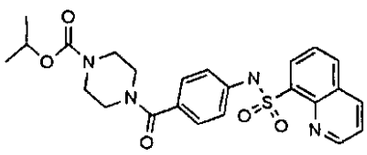
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.8-0.91 (t, 6H), 1.90 (m,1H), 3.4-3.6 (m, 8H), 3.8 (d, 2H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.91%; LCMS, m/z encontrado 497.18 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de etilo (116au):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.3 (t, 3H), 3.4-3.6 (m, 8H), 4.1 (q, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.7-7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.5-8.6 (m, 2H), 9.2 (m, 1H), 10.4(s, 1H); Pureza de HPLC: 99.65%; LCMS, m/z encontrado 469.10 *(M+1)*$^+$.

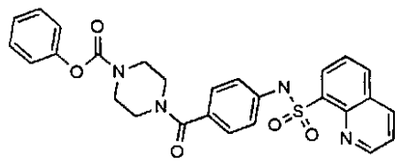
4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de isopropilo (116av):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.02-1-21. (m, 6H), 4.81-4.9 (m,1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.12%;

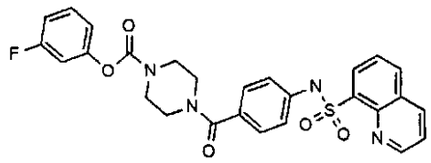
LCMS, m/z encontrado 481.51 *(M-1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de fenilo (116aw):



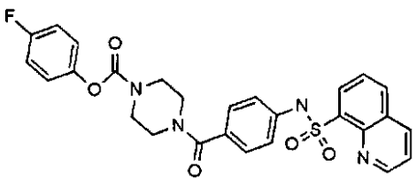
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.4-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 7H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.8.-7.85 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1(m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.71%; LCMS, m/z encontrado 517.25 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 3-fluorofenilo (116ax):



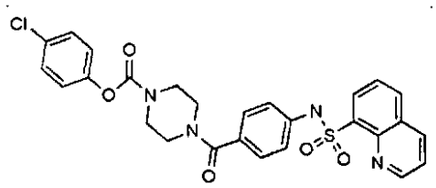
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.4-3.8. (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 7H), 7.4-7.6 (m, 1H), 7.8.-7.85 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1(m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.75%; LCMS, m/z encontrado 535.25 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 4-Fluorofenilo (116ay):



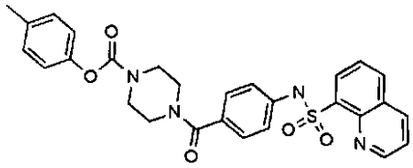
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.4-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.8-7.85 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.5(s, 1H); Pureza de HPLC: 95.05%; LCMS, m/z encontrado 535.27 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 4-clorofenilo (116az):



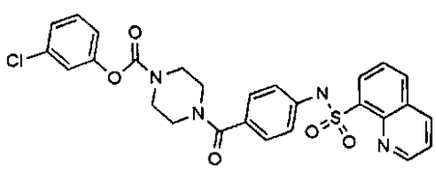
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.4-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.4 (d, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 3H), 9.2 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.41%; LCMS, m/z encontrado 549.56 *(M)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato *p*-Tolilo (116ba):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.2 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H) ; Pureza de HPLC: 99.5%; LCMS, m/z encontrado 531.58 *(M+1)*$^+$.

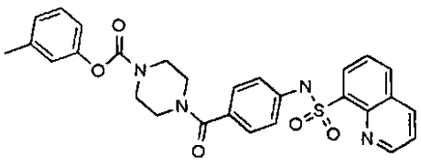
4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 3-Clorofenilo (116bb):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.4-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.6-7.8 (m, 2H) , 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), Pureza de HPLC: 99.79%; LCMS, m/z encontrado 549.58 *(M)*$^+$.

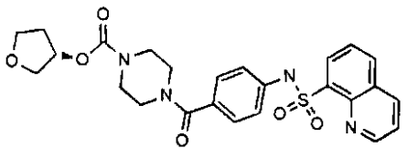
000177

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de *m*-Tolilo (116bc):



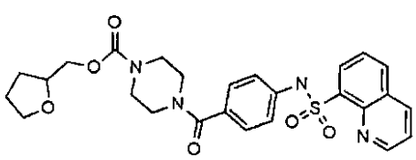
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.23-2.4 (t, 3H), 3.4-3.8. (t, 8H), 6.82-6.98 (m, 6H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.26%; LCMS, m/z encontrado 531.16 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-Tetrahidrofuran-3-ilo (116bd):



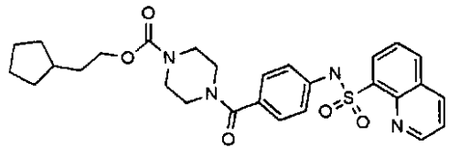
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.23-2.4 (m, 2H), 2.6-2.98 (m, 4H), 3.4-3.8 (t, 8H), 3.8-3.95 (m, 4H), 5.23-5.35 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.1 (d, 2H), 8.32-8.45 (dd, 2H), 9.1 (m, H); Pureza de HPLC: 96.89%; LCMS, m/z encontrado 533.05 *(M+23)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (Tetrahidrofuran-2-il)metil (116be):



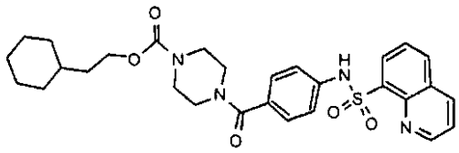
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.23-2.4 (m, 3H), 3.4-3.8 (t, 8H), 3.8-3.95 (m, 4H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m,2H), 8.0-8.1 (d, 2H), 8.32-8.45 (dd, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.84%; LCMS, m/z encontrado 525.10 *(M+1)*$^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclopentiletilo (116bf):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.2-1.32 (d, 4H), 2.0-2.12 (m, 8H), 3.4-3.8 (t, 8H), 4.62-4.72 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 2H) , 8.0-8.1(d, 2H), 8.32-8.45 (dd, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.89%; LCMS, m/z encontrado 537.10 *(M+1)*$^+$.

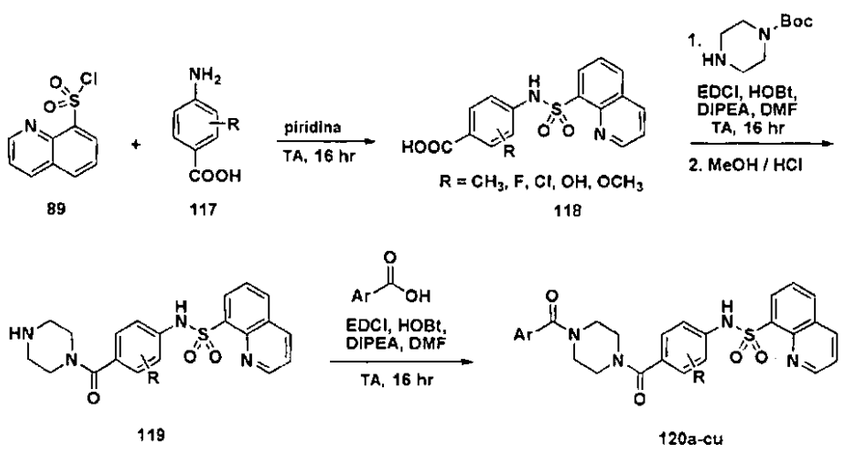
4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclohexiletilo (116bg):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.0 (m, 2H), 1.2 (m, 7H), 1.5 (m, 1H), 1.6 (m, 5H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.6%; LCMS, m/z encontrado 551.45 *(M+1)*$^+$.

Síntesis de Derivados de Piperazina con Anillos Fenilo 3-metilo, 2-metilo, 3-fluoro, 3-cloro, 3-hidroxi o 3-metoxi Sustituidos

Esquema de reacción 17



000179

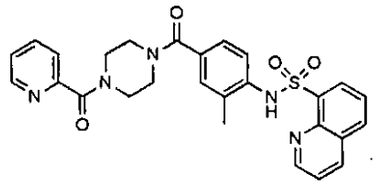
Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 118: A una solución agitada de amina **7** (30.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó por 10 min. Se agregó entonces cloruro de quinolin-8-sulfonilo **89** (8.94 gm, 39.4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó por 16 hr a TA. Después de la terminación de la reacción, el solvente se removió conforme a baja presión. Los rastros de piridina se removieron por co-destilación con tolueno. Se agregó éter dietílico al residuo resultante, y el producto sólido se filtró y se secó en aire. El producto crudo resultante (8.0 gm, 74 %) fue entonces a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 119: Se agregó EDCI (3.8 g, 19.8 mmol) y HOBT (2.67 g, 19.8 mmol) a una solución agitada del ácido **118** (19.8 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo se agregó DIPEA (11 ml, 59.45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces Boc-piperazina (3.68 g, 19.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) para dar el producto puro, Boc-**119** (81%) como un sólido blancuzco, el cual se sometió al tratamiento con HCl

metanólico (100 ml) por 2 hr a TA. Después del desdoblamiento completo del grupo Boc, el solvente se removió conforme a baja presión, para dar el producto crudo como una sal de HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con $NaHCO_3$ (pH 10). El producto deseado entonces se dividió en acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el solvente se removió conforme a baja presión para dar la amina libre **119** como un sólido blancuzco (95 %).

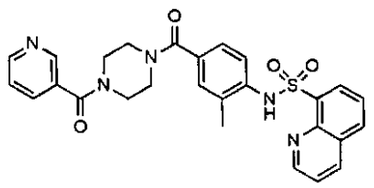
Procedimiento general para la síntesis de amidas 120a-cu: EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) se agregaron a una solución agitada del Ar-COOH (0.2525 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo se agregó DIPEA (139 µL, 0.7575 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces amina **119** (100 mg, 0.2525 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por ya sea por cromatografía en columna en sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros en 52-68% de rendimientos.

N-(2-Metil-4-(4-picolinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120a):



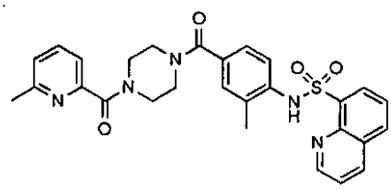
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 97.9%; LCMS, m/z encontrado 516.1 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-nicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120b):



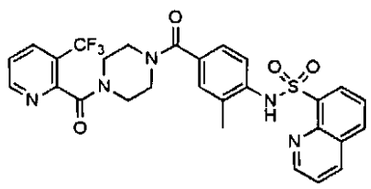
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.2 (m, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.9 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS, m/z encontrado 516.1 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(6-metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120c):



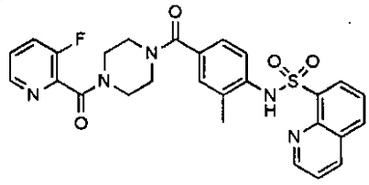
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1(s, 3H), 2.3(s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.2 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.9 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s, 1H) ; Pureza de HPLC: 95.5.0%; LCMS, m/z encontrado 530.2 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(3-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120d):



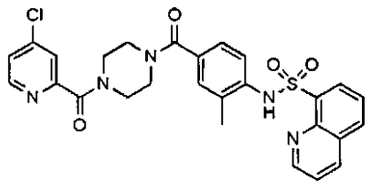
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 4H), 8.2 (m, 2H), 8.4 (m, 2H), 8.6-8.8 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 97.2.0%; LCMS, m/z encontrado 584.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120e):



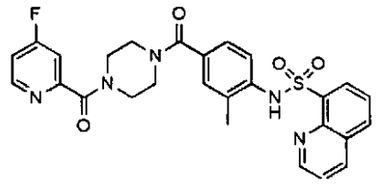
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 5H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.6.0%; LCMS, m/z encontrado 534.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-Cloropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120f):



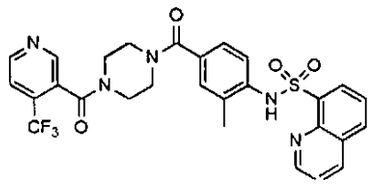
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 93.4%; LCMS, m/z encontrado 550.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(4-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120g):**



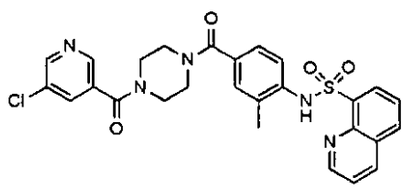
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H) ; Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS, m/z encontrado 534.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Metil-4-(4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120h):**



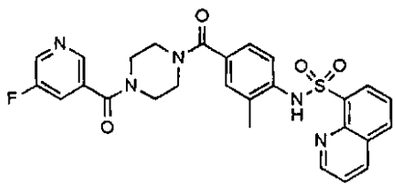
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 8.4 (m, 3H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 95.0%; LCMS, m/z encontrado 584.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(5-Cloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120i):**



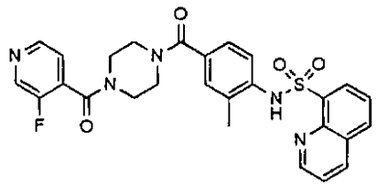
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (m, 2H), 8.8 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.1%; LCMS, m/z encontrado 550.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(5-Fluoronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120j):**



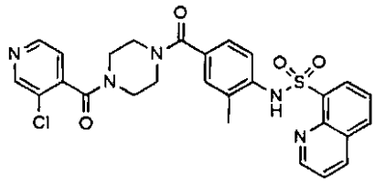
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.6 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS, m/z encontrado 534.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(3-Fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120k):**



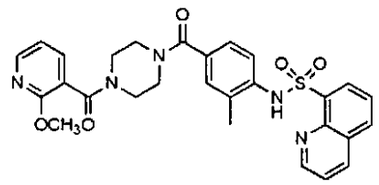
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.6 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 95.3%; LCMS, m/z encontrado 534.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(3-Cloroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120l):**



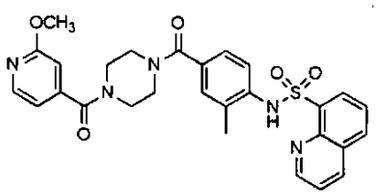
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS, m/z encontrado 550.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Metoxinicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120m):**



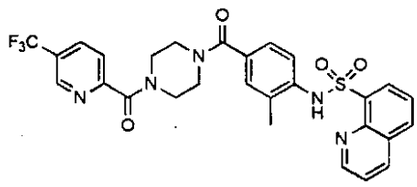
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS, m/z encontrado 546.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120n):**



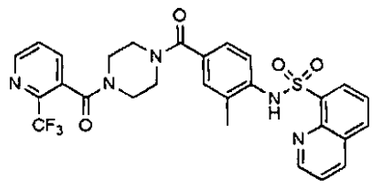
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 6.7-7.0 (m, 4H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS, m/z encontrado 546.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Metil-4-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120o):**



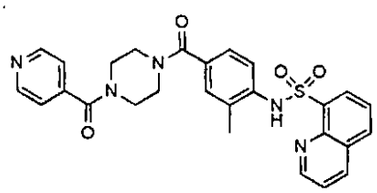
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 91.8%; LCMS, m/z encontrado 584.4 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(2-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120p):



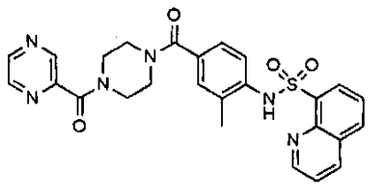
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS, m/z encontrado 584.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-Isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120q):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.5 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 94.5%; LCMS, m/z encontrado 516.34 *(M+1)*$^+$.

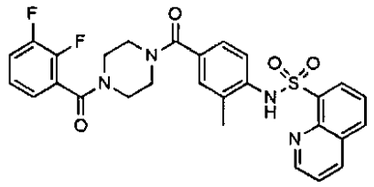
N-(2-Metil-4-(4-(pirazin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120r):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 8.8 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.1 (m, 1H) ; Pureza

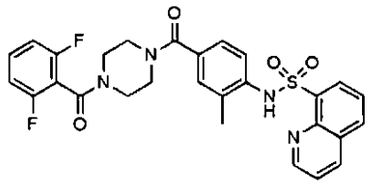
de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 517.15 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120s):



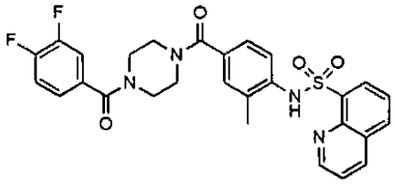
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.1(s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.6%; LCMS, m/z encontrado 551.35 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120t):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 5H), 7.5 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 96.4%; LCMS, m/z encontrado 551.35 $(M+1)^+$.

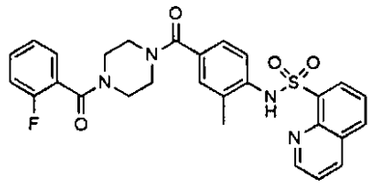
N-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120u):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 97.9%; LCMS, m/z encontrado 551.35

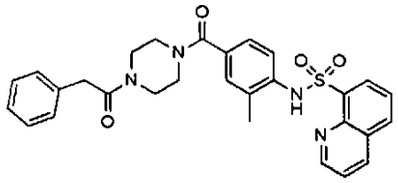
(M+1)$^+$.

N-(4-(4-(2-Fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120v):



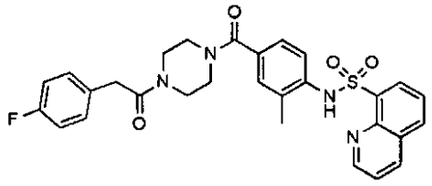
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.2-7.5 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 8.0-8.5 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 93.6%; LCMS, m/z encontrado 533.27 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120w):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 7H), 7.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 4H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 94.6%; LCMS, m/z encontrado 529.35 *(M+1)*$^+$.

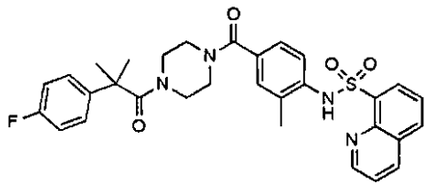
N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)acetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120x):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.5 (m, 7H), 7.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 95.1%; LCMS, m/z encontrado 547.0 *(M+1)*$^+$.

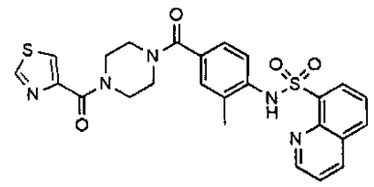
000189

N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120y):



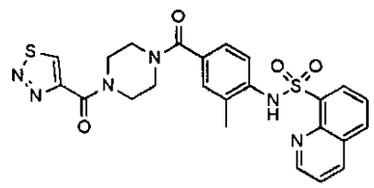
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.6 (s, 6H), 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 6.9-7.0 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 4H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS, m/z encontrado 575.1 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120z):



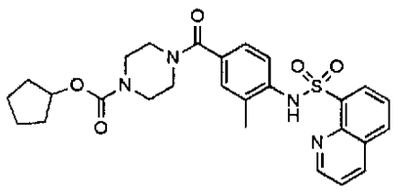
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.1-8.5 (m, 4H), 9.1 (m,2H); Pureza de HPLC: 98.6%; LCMS, m/z encontrado 522.05 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120aa):



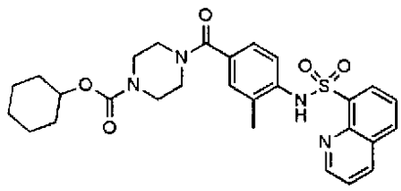
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 8.2-8.5 (m, 3H), 9.1 (m,1H), 9.4 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS, m/z encontrado 523.15 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Ciclopentilo (120ab):



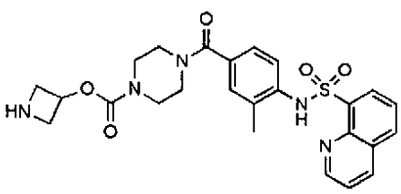
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.4-1.9 (m, 8H), 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.7 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 97.4%; LCMS, m/z encontrado 523.30 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Ciclohexilo (120ac):



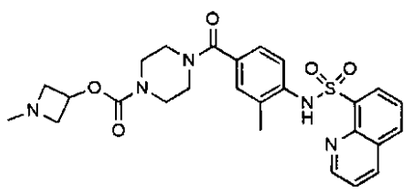
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.9 (m, 1H), 1.2-1.7 (m, 10H), 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.1 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 537.19 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Azetidin-3-ilo (120ad):



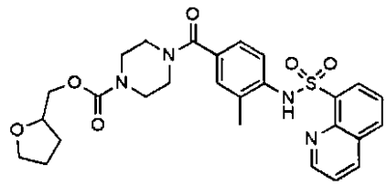
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.9 (m, 1H), 1.2-1.7 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 92.9%; LCMS, m/z encontrado 510.31 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 1-Metilazetidin-3-ilo (120ae):



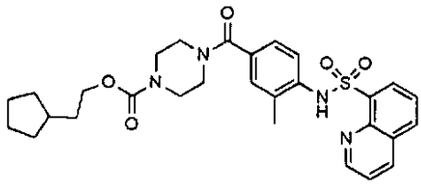
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.9 (m, 4H), 3.2-3.8 (m, 8H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.4 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (m, 1H), 9.1 (m,1H), 9.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 92.0%; LCMS, m/z encontrado 524.05 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (Tetrahidrofuran-2-il)metilo (120af):



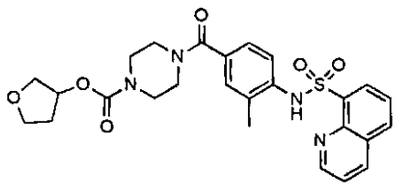
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.1 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.1 (s, 3H), 2.9 (m, 4H), 3.2-3.8 (m, 8H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2 H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 99.40%; LCMS, m/z encontrado 539.15 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclopentiletilo (120ag):



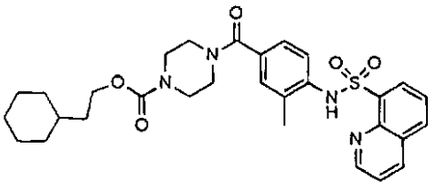
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (m, 4H), 1.4-1.6 (m, 8H), 2.0 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2 H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 99.50%; LCMS, m/z encontrado 551.1 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Tetrahidrofuran-3-ilo (120ah):



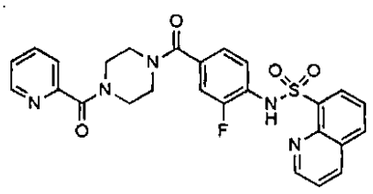
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.0 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (s, 1H), 3.2-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 4H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 99.50%; LCMS, m/z encontrado 525.05 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclohexiletilo (120ai):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.0 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (s, 1H), 3.2-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 4H), 5.1 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC: 99.50%; LCMS, m/z encontrado 525.05 *(M+1)*$^+$.

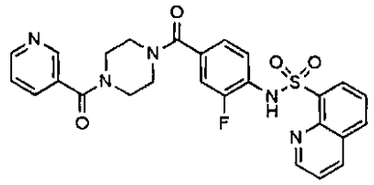
***N*-(2-Fluoro-4-(4-picolinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120aj):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.1 (m, 7H), 1.6-1.8 (m, 5H), 2.1 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 4.7 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m,1H); Pureza de HPLC:

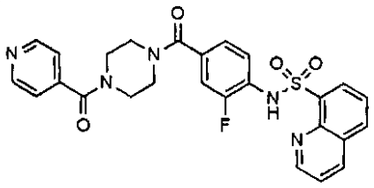
99.60%; LCMS, m/z encontrado 565.45 $(M+1)^+$.

***N*-(2-Fluoro-4-(4-nicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ak):**



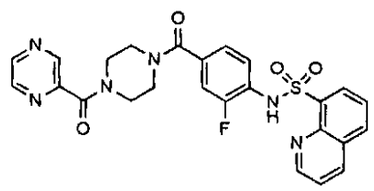
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 8.0-8.4 (m, 3H), 8.7 (m, 3H), 8.9 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 94.6%; LCMS, m/z encontrado 520.25 $(M+1)^+$.

***N*-(2-Fluoro-4-(4-isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120al):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 8.0-8.4 (m, 3H), 8.7 (m, 3H), 8.9 (m, 1H), 9.1 (m, 1H), 10.5 (s 1H); Pureza de HPLC: 93.8%; LCMS, m/z encontrado 518.46 $(M+1)^+$.

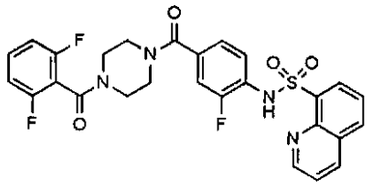
***N*-(2-Fluoro-4-(4-(pirazin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120am):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.4 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 2H), 8.7 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.0 (s 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS, m/z encontrado

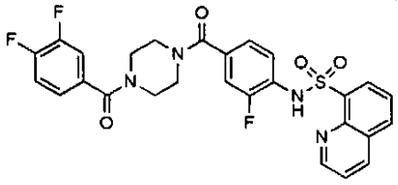
521.24 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (120an):



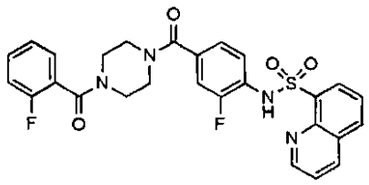
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.4 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.0 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS, m/z encontrado 555.21 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (120ao):



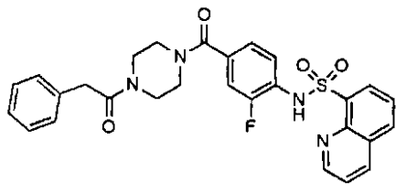
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.4 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0-8.4 (m, 2H), 8.7 (m, 1H), 9.1 (m, 1H), 10.0 (s 1H); Pureza de HPLC: 97.9%; LCMS, m/z encontrado 555.14 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(2-fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ap):108



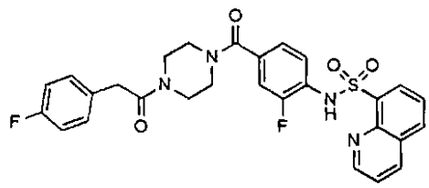
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 97.8%; LCMS, m/z encontrado 537.21 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Fluoro-4-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120aq):**



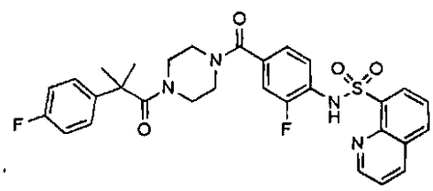
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.4 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS, m/z encontrado 533.26 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Fluoro-4-(4-(2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ar):**



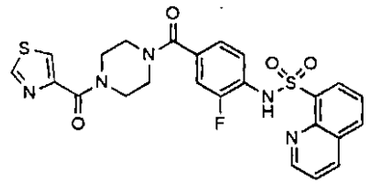
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 2H), 7.0-7.2(m, 4H), 7.2-7.4(m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 93.1%; LCMS, m/z encontrado 551.23 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Fluoro-4-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120as):**



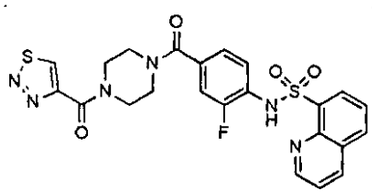
^{1}H NMR (· , 6H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.3%; LCMS, m/z encontrado 579.22 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(Tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120at):



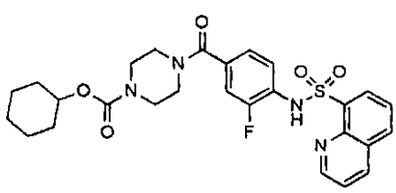
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.9 (m, 2H), 9.0 (s,1H), 9.5 (d,1H); Pureza de HPLC: 91.6%; LCMS, m/z encontrado 526.19 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (120au):



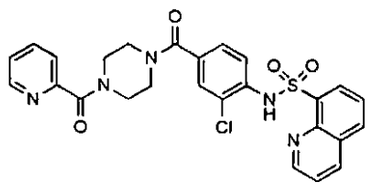
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2-8.4 (m, 3H), 9.0 (m, 1H), 9.5 (s,1H); Pureza de HPLC: 91.6%; LCMS, m/z encontrado 526.19 *(M+1)*$^+$.

4-(3-fluoro-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Ciclohexilo (120av):



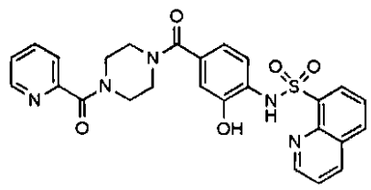
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.2-1.8 (m, 10H), 3.2-3.8 (m, 8H), 4.8 (m, 1H), 7.0-7.2 (m,2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.9 (m, 1H), 9.0 (s,1H), 9.5(d,1H); Pureza de HPLC: 91.6%; LCMS, m/z encontrado 526.19 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Cloro-4-(4-picolinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120aw):**



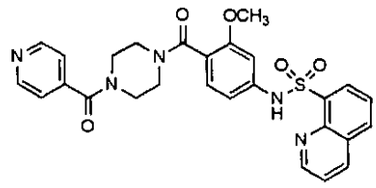
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 3H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.9 (m, 1H), 9.0 (s,1H), 10.5 (s,1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS, m/z encontrado 537.1 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Hidroxi-4-(4-picolinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ax):



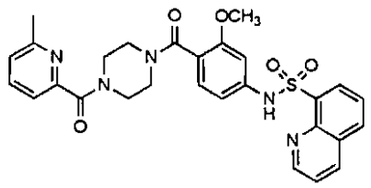
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 4.8 (s, 1H),7.0-7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2 (m, 3H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.9 (m, 1H), 9.0 (s,1H), 10.5 (s,1H); Pureza de HPLC: 98.1%; LCMS, m/z encontrado 518.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-Isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ay):**



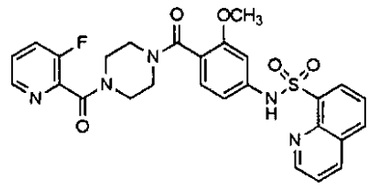
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 6.4 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.8 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.0 (s,1H); Pureza de HPLC: 95.0%; LCMS, m/z encontrado 532.2*(M+1)*$^+$.

***N*-(3-Metoxi-4-(4-(6-metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120az):**



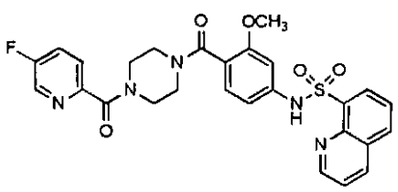
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.2 (s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.7 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.0 (s,1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS, m/z encontrado 546.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(3-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ba):**



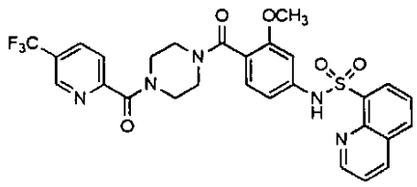
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.7-7.0 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.0 (s,1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS, m/z encontrado 550.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(5-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bb):**



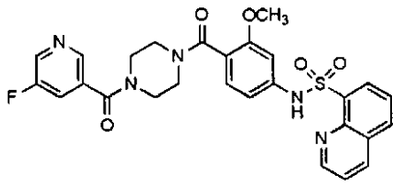
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.7-7.0 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (m, 1H), 9.0 (s,1H), 9.3 (s, 1H), 10.5 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.9%; LCMS, m/z encontrado 550.2 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bc):



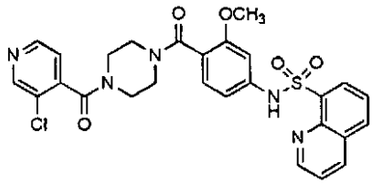
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.6-6.9 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.9 (m,1H), 9.0 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.2% ; LCMS, m/z encontrado 600.3 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(5-Fluoronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bd):



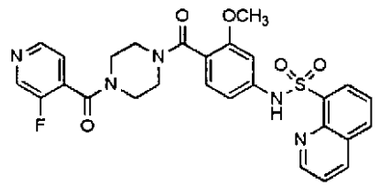
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.6 (m, 4H), 9.1(m, 1H); Pureza de HPLC: 99.5%; LCMS, m/z encontrado 550.3 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(3-Cloroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120be):



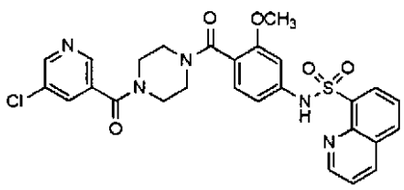
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6-8.8 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS, m/z encontrado 566.25 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bf):



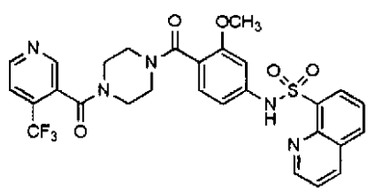
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6-8.8 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.9%; LCMS, m/z encontrado 550.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(5-Cloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bg):



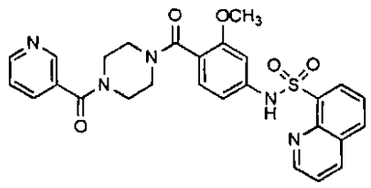
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6-8.8 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.5%; LCMS, m/z encontrado 566.3 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bh):



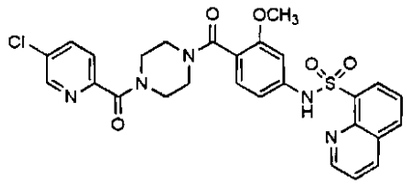
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.9 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 90.6%; LCMS, m/z encontrado 600.35 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-nicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bi):



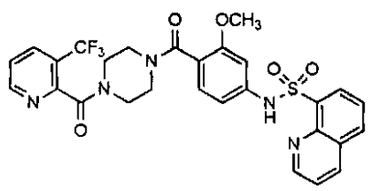
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6-8.6 (m, 2H), 8.9 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC:96.5%; LCMS, m/z encontrado 532.35 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(5-Cloropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bj):



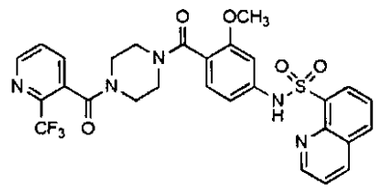
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 92.08%; LCMS, m/z encontrado 566.3 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(3-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bk):



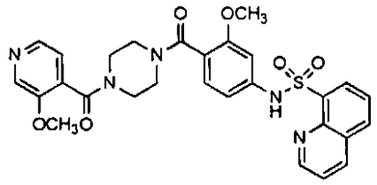
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 92.08%; LCMS, m/z encontrado 566.3 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(2-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bl):



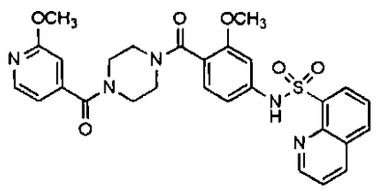
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 96.5%; LCMS, m/z encontrado 600.3 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(3-metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bm):



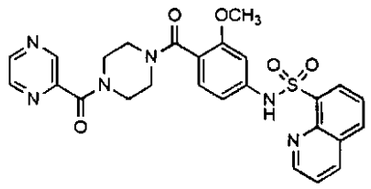
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 93.2%; LCMS, m/z encontrado 562.3 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(2-metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bn):



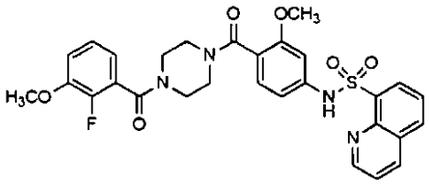
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.8 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.5%; LCMS, m/z encontrado 562.4 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(pirazin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bo):



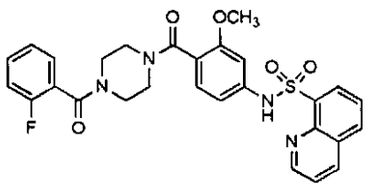
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (s, 1H), 9.2 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.9%; LCMS, m/z encontrado 533.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-Fluoro-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bp):



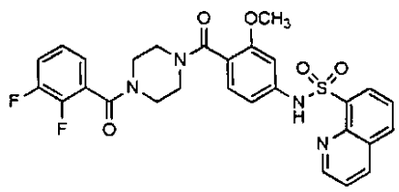
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS, m/z encontrado 579.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-Fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bq):



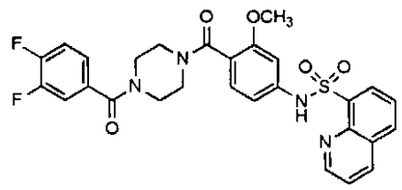
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 6H), 8.8 (m, 1H), 8.0 (m, 3H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.5%; LCMS, m/z encontrado 549.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120br):



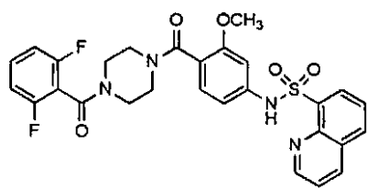
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0-7.4 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.1%; LCMS, m/z encontrado 567.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bs):



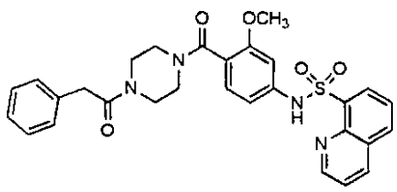
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0-7.4 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.9% ; LCMS, m/z encontrado 567.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bt):



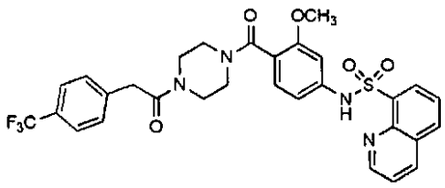
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0-7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS, m/z encontrado 567.0 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bu):



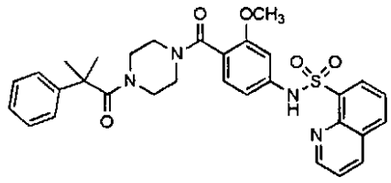
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS, m/z encontrado 545.2 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bv):



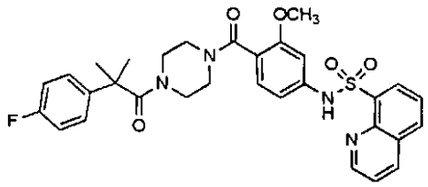
^{1}H NMR 8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS, m/z encontrado 613.1 *(M+1)*$^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(2-metil-2-fenilpropanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bw):



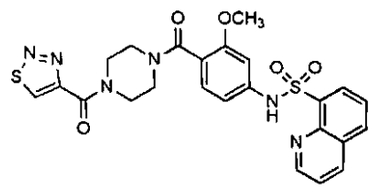
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.3%; LCMS, m/z encontrado 573.45 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bx):



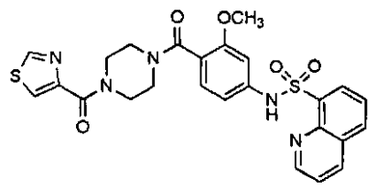
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 5H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS, m/z encontrado 591.3 $(M+1)^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120by):



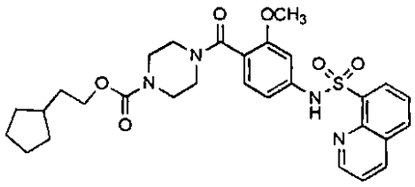
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 2H), 8.6(s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 539.3 $(M+1)^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bz):



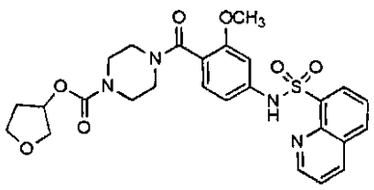
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.6%; LCMS, m/z encontrado 538.3 $(M+1)^+$.

4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclopentiletilo (120ca):



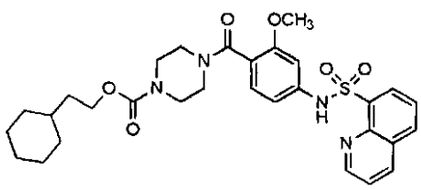
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (m, 4H), 1.6 (m, 8 H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.7 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS, m/z encontrado 567.1 *(M+1)*$^+$.

4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Tetrahidrofuran-3-ilo (120cb):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.0 (m, 2H), 2.2(m, 1H), 3.0-3.6 (m, 4 H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 5.2 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.2 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 96.2%; LCMS, m/z encontrado 541.05 *(M+1)*$^+$.

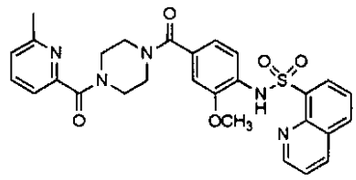
4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclohexiletilo (120cc):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (m, 10H), 1.6-1.8(m, 4H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.7 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 97.7%; LCMS, m/z encontrado 581.4

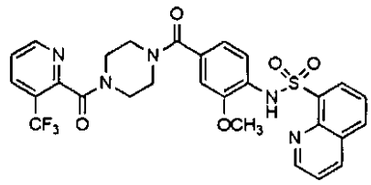
(M+1)$^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(6-metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cd):



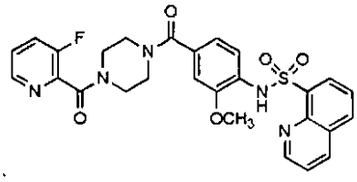
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.1(s, 3H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.7 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.4-7.8 (m, 5H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.6%; LCMS, m/z encontrado 546.3 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(3-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ce):



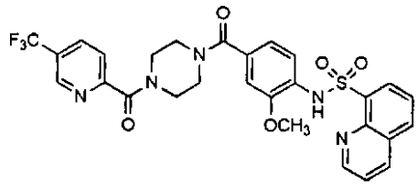
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.7 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.4-7.7 (m, 4H), 8.0 (m, 2H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.9%; LCMS, m/z encontrado 600.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cf):



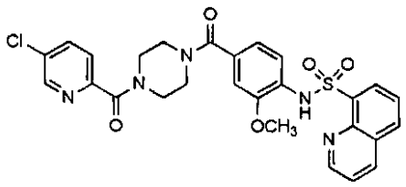
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.4-7.7 (m, 5H), 8.0 (m, 2H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS, m/z encontrado 550.3 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cg):



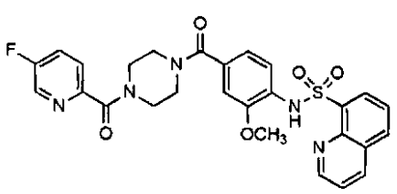
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 2H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.6%; LCMS, m/z encontrado 600.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(5-Cloropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ch):



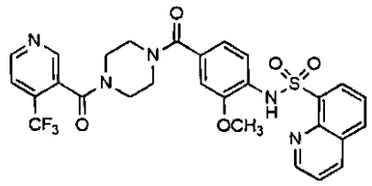
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.8 (s, 1H), 8.9 (m, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS, m/z encontrado 566.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(5-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ci):



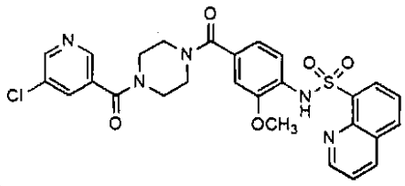
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 550.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(2-Metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cj):**



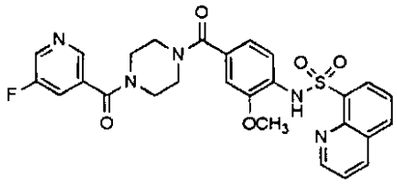
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.9%; LCMS, m/z encontrado 600.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(5-Cloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ck):**



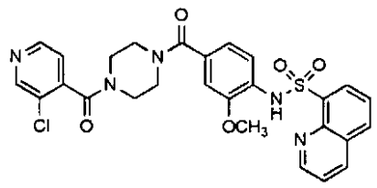
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 95.7%; LCMS, m/z encontrado 566.3 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(5-Fluoronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cl):**



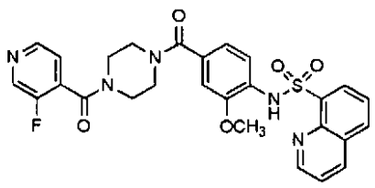
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 8.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 89.4%; LCMS, m/z encontrado 550.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-Cloroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cm):



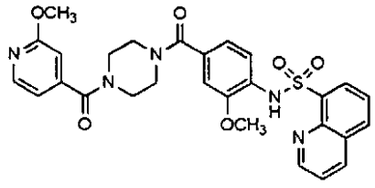
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 4H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.5% ; LCMS, m/z encontrado 566.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cn):



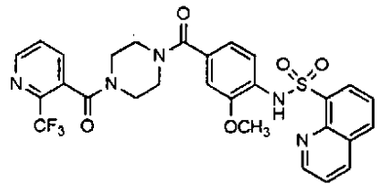
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.4-8.6 (m, 3H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 94.9% ; LCMS, m/z encontrado 550.3 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(2-metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120co):



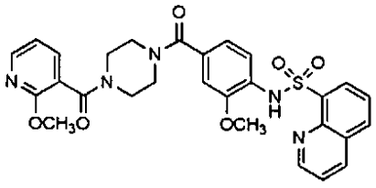
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.6-6.9 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 97.3%; LCMS, m/z encontrado 562.3 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(2-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cp):



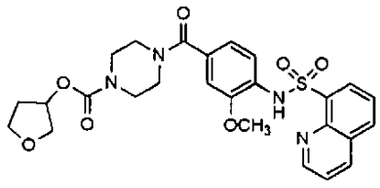
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 5H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS, m/z encontrado 600.3 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(2-metoxinicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cq):



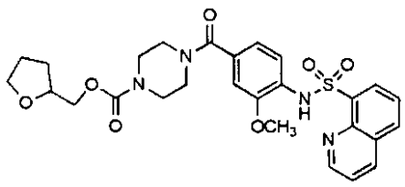
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.6 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS, m/z encontrado 562.4 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de Tetrahidrofuran-3-ilo (120cr):



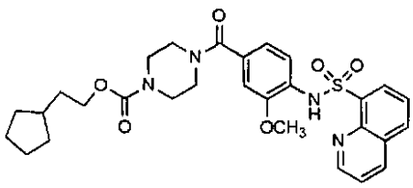
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.2 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.0(m, 2H), 5.0 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.1%; LCMS, m/z encontrado 541.0 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (Tetrahidrofuran-2-il)metilo (120cs):



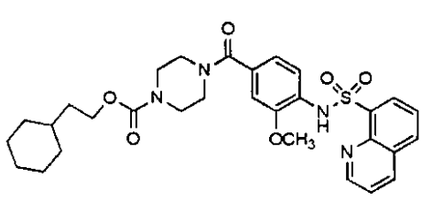
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (m, 2H), 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.0(m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 555.1 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclopentiletilo (120ct):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 12H), 2.0 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.0(m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 589.1 *(M+1)*$^+$.

4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-Ciclohexiletilo (120cu):

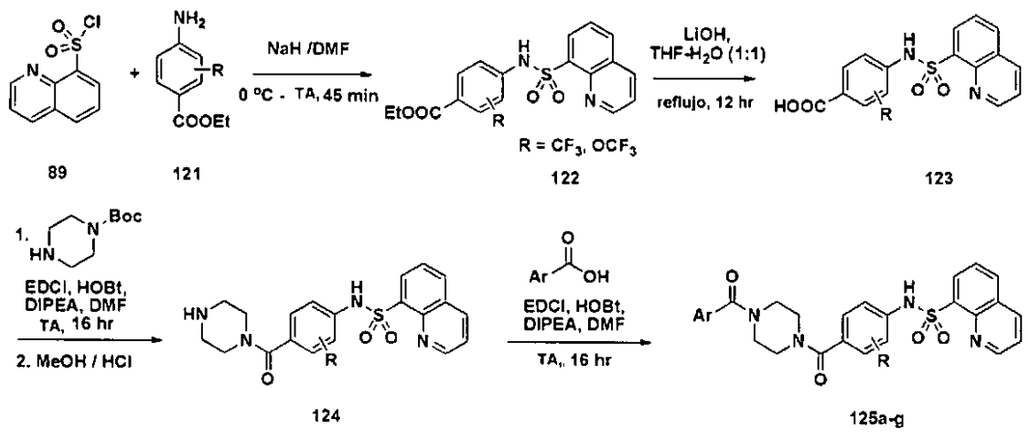


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.0 (m, 2H), 1.2 (m, 6H), 1.6 (m, 6H), 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 4.6(m, 1H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H);

Pureza de HPLC: 98.3%; LCMS, m/z encontrado 581.4 $(M+1)^+$.

Síntesis de Derivados de Piperazina con Anillos Fenilo 3-trifluorometilo o 3-trifluorometoxi Sustituidos

Esquema de reacción 18



Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 122: A una solución agitada de amina **121** (30.3 mmol) en DMF (20 ml per gm) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó hidruro de sodio (90.9 mmol) en forma de porciones a 0 °C y se agitó por 10 min a TA. Se agregó entones cloruro de quinolin-8-sulfonilo **89** (8.94 gm, 39.4 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 30 min adicionales a TA. Después de la terminación de la reacción, la mayoría del solvente se removió conforme a baja presión. El residuo se diluyó con mezcla de agua helada-EtOAc y el pH se llevó a 7.0 usando solución saturad de NaH_2PO_4. El producto entonces se extrajo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se removió conforme a baja presión. El producto crudo resultante (80 %) fue entonces a la siguiente etapa sin purificación adicional.

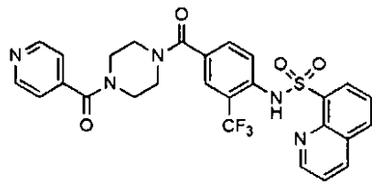
Procedimiento general para la síntesis de producto de hidrólisis 123: A una solución agitada de sulfonamida **122** (22.4 mmol) en THF:H_2O (1:1) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó LiOH sólido (9.4 gm, 224 mmol) a TA. La solución entonces se sometió a reflujo por 6 hr. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2x 100 ml) para remover impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con solución de ácido cítrico. Lo precipitado resultante se filtró y se secó en aire. Los rastros de agua se removieron por co-destilación con tolueno. El sólido blancuzco resultante (80 %) se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 124: Se agregó EDCI (3.8 g, 19.8 mmol) y HOBT (2.67 g, 19.8 mmol) a una solución agitada del ácido **123** (19.8 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo DIPEA (11 ml, 59.45 mmol) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces Boc-piperazina (3.68 g, 19.8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) para dar el producto puro, Boc-**125** (8.0 g, 82%) como un sólido blancuzco, el cual se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) por 2 hr a TA. Después del desdoblamiento

completo del grupo Boc, el solvente se removió conforme a baja presión, para dar el producto crudo como una sal de HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con $NaHCO_3$ (pH 10). El producto deseado entonces se dividió en acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el solvente se removió conforme a baja presión para dar la amina libre **125** como un sólido blancuzco (6.0 g, 95 %).

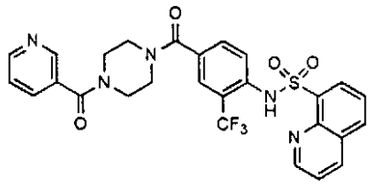
Procedimiento general para la síntesis de amidas 125a-g: Se agregó EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) a una solución agitada del Ar-COOH (0.2525 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo DIPEA (139 µL, 0.7575 mmol) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces amina **124** (100 mg, 0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por ya sea por cromatografía en columna en sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros en 52-70% de rendimientos.

***N*-(4-(4-Isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125a):**



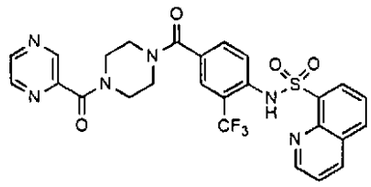
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.7 (m, 4H), 8.0 (m, 2H), 8.4-8.8 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 570.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-Nicotinoilpiperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125b):**



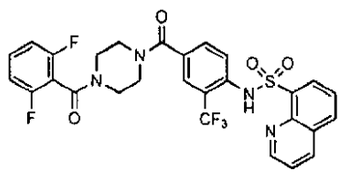
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.2 (m, 2H), 7.4-7.9 (m, 5H), 8.0-8.4 (m, 2H), 8.4-8.8 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS, m/z encontrado 570.1 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(Pirazin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125c):**



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.4-7.9 (m, 5H), 8.0-8.4 (m, 2H), 8.4-8.8 (m, 3H), 9.1 (m, 2H); Pureza de HPLC: 90.0%; LCMS, m/z encontrado 571.1 *(M+1)*$^+$.

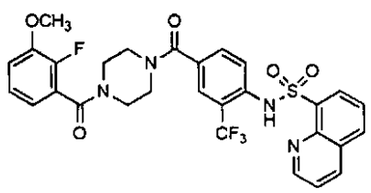
***N*-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125d):**



000218

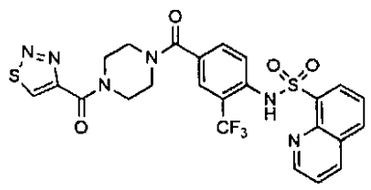
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.9 (m, 6H), 8.2-8.8 (m, 3H), 9.1 (m, 2H); Pureza de HPLC: 90.0%; LCMS, m/z encontrado 571.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-Fluoro-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125e):



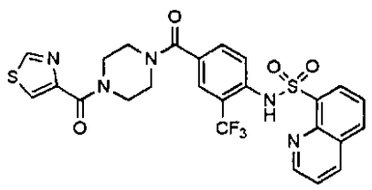
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 3.9 (s, 3H), 6.9-7.2 (m, 2H), 7.4-7.9 (m, 5H), 8.0-8.6 (m, 3H), 9.1 (m, 2H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 617.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125f):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.4-7.9 (m, 4H), 8.1-8.6 (m, 3H), 9.0 (m, 2H), 9.2 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.0%; LCMS, m/z encontrado 557.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(Tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125g):

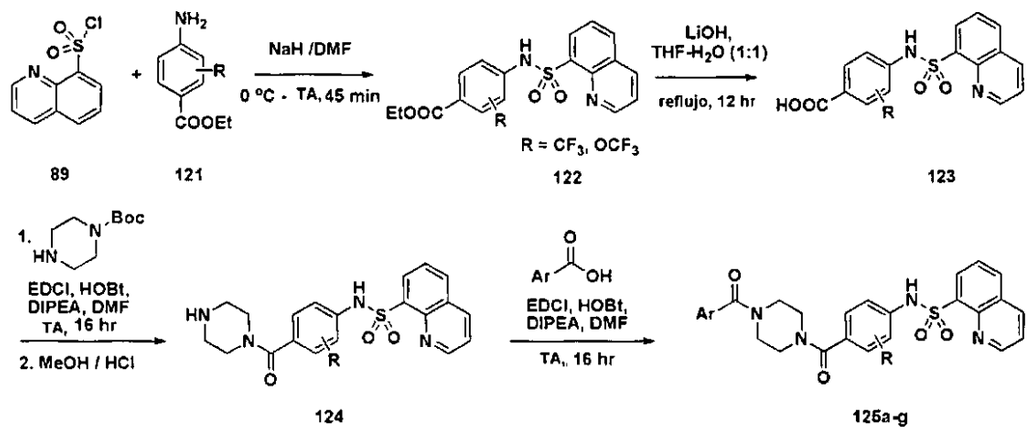


^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.2-3.8 (m, 8H), 7.4-7.9 (m, 3H), 8.1-8.6 (m, 4H), 8.8 (s, 1H), 9.0 (m, 1H); Pureza de HPLC:

99.3%; LCMS, m/z encontrado 576.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de Compuestos de Homopiperazina

Esquema de reacción 19



Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 127: A una solución agitada de amina **126** (30.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó por 10 min. Se agregó entonces cloruro de quinolin-8-sulfonilo **89** (8.94 gm, 39.4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó por 16 hr a TA. Después de la terminación de la reacción, el solvente se removió conforme a baja presión. Los rastros de piridina se removieron por co-destilación con tolueno. Se agregó éter dietílico al residuo resultante, y el producto sólido se filtró y se secó en aire. El producto crudo resultante (8.0 gm, 74 %) se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis del ácido 128: A una solución agitada de sulfonamida **127** (22.4 mmol) en THF:H_2O (1:1) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó LiOH sólido (9.4 gm, 224 mmol) a TA. La solución entonces se sometió a reflujo por 6 hr. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de

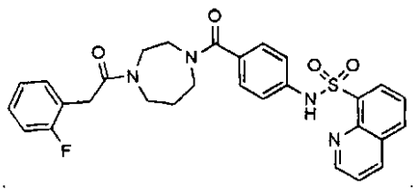
reacción se lavó con acetato de etilo (2x 100 ml) para remover impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con solución de ácido cítrico. Lo precipitado resultante se filtró y se secó en aire. Los rastros de agua se removieron por co-destilación con tolueno. El sólido blancuzco resultante (80 %) se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de amina 129: Se agregó EDCI (3.8 g, 19.8 mmol) y HOBT (2.67 g, 19.8 mmol) a una solución agitada del ácido **128** (19.8 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo se agregó DIPEA (11 ml, 59.45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces Boc-homopiperazina (19.8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) para dar el producto puro, Boc-**129** (85%) como un sólido blancuzco, el cual se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) por 2 hr a TA. Después del desdoblamiento completo del grupo Boc, el solvente se removió conforme a baja presión, para dar el producto crudo como una sal de HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con $NaHCO_3$ (pH 10). El producto deseado entonces se dividió en acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el

solvente se removió conforme a baja presión para dar la amina libre **129** como un sólido blancuzco (92%).

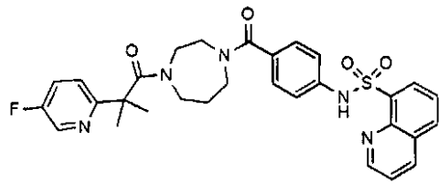
Procedimiento general para la síntesis de amidas 130a-r: Se agregó EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) a una solución agitada del Ar-COOH (0.2525 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo se agregó DIPEA (139 µL, 0.7575 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó entonces amina **129** (0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por ya sea por cromatografía en columna en sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros en 54-72% de rendimientos.

***N*-(4-(4-(2-(2-Fluorofenil)acetil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130a)**:



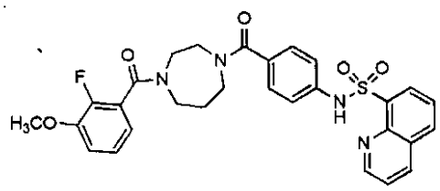
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 3.0-3.8 (m, 10H), 7.0-7.4 (m, 8H), 7.5-7.8 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.1%; LCMS, m/z encontrado 547.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130b):**



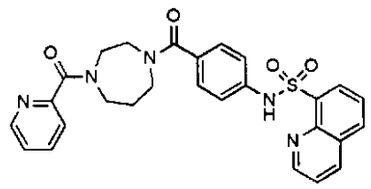
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4 (s, 6H), 3.0-3.8 (m, 10H), 7.0-7.2 (m, 6H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.6%; LCMS, m/z encontrado 575.4 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2-Fluoro-3-metoxibenzoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130c):**



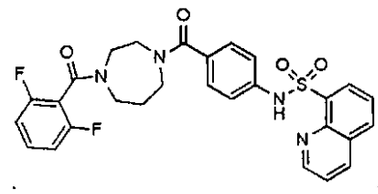
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 3.0-3.8 (m, 10H), 3.9 (s, 3H), 6.9-7.2 (m, 7H), 7.6-7.8 (m, 2H), 8.2-8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS, m/z encontrado 561.5 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-Picolinoil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130d):**



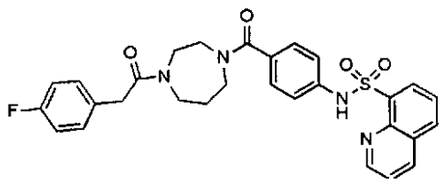
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 516.0 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130e):



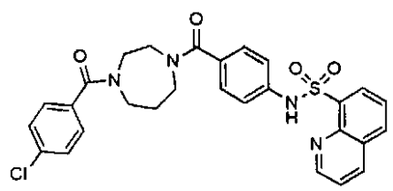
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.7%; LCMS, m/z encontrado 551.3 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130f):



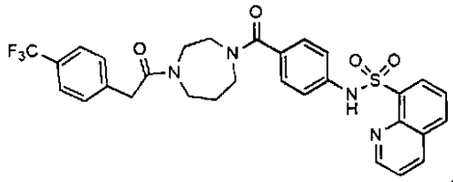
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.6%; LCMS, m/z encontrado 547.2 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(4-Clorobenzoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130g):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 549.3 *(M+1)*$^+$.

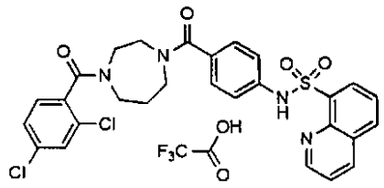
***N*-(4-(4-(2-(4-(Trifluorometil)fenil)acetil)-1,4-diazepan-1-**



carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130h):

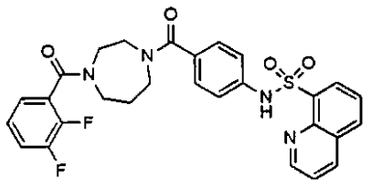
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 5H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS, m/z encontrado 597.2 *(M+1)*$^+$.

***N*-(4-(4-(2,4-Diclorobenzoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida 2,2,2-trifluoroacetato (130i):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 3H), 8.5 (s, 1H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 94.4%; LCMS, m/z encontrado 582.47 *(M+1)*$^+$.

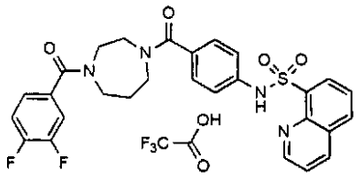
***N*-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130j):**



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); Pureza de

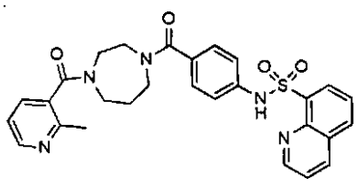
HPLC: 98.6%; LCMS, m/z encontrado 549.5 *(M-1)*$^+$.

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130k):



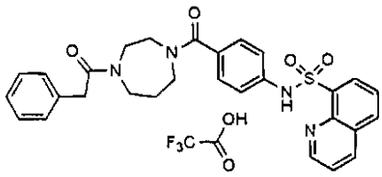
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 549.3 *(M-1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-Metilnicotinoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130l):



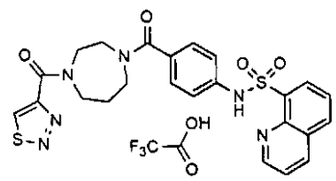
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.0%; LCMS, m/z encontrado 530.4 *(M+1)*$^+$.

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-(4-(2-Fenilacetil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130m):



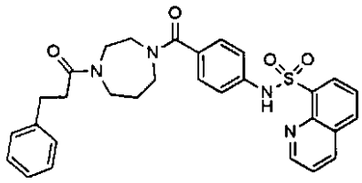
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 1.6-2.0 (s, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 6H), 9.1 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS, m/z encontrado 529.1 *(M+1)*$^+$.

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130n):



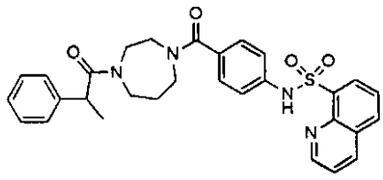
^{1}H NMR (400 -1.6 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 6H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.5%; LCMS, m/z encontrado 523.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(3-Fenilpropanoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130o):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 1.7 (t, 2H), 1.8 (t, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 6H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS, m/z encontrado 543.1 *(M+1)*$^+$.

N-(4-(4-(2-Fenilpropanoil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130p):

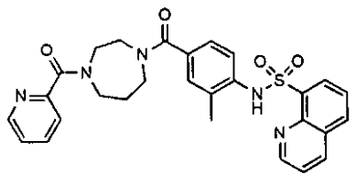


^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 1.2 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 4.0 (m, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 6H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.1%; LCMS, m/z encontrado 543.1 *(M+1)*$^+$.

N-(2-Metil-4-(4-picolinoil-1,4-diazepan-1-

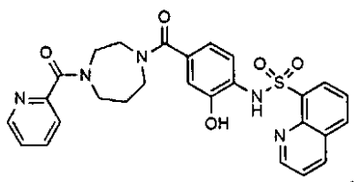
000227

carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130q):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.2 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.3%; LCMS, m/z encontrado 530.1 *(M+1)*$^+$.

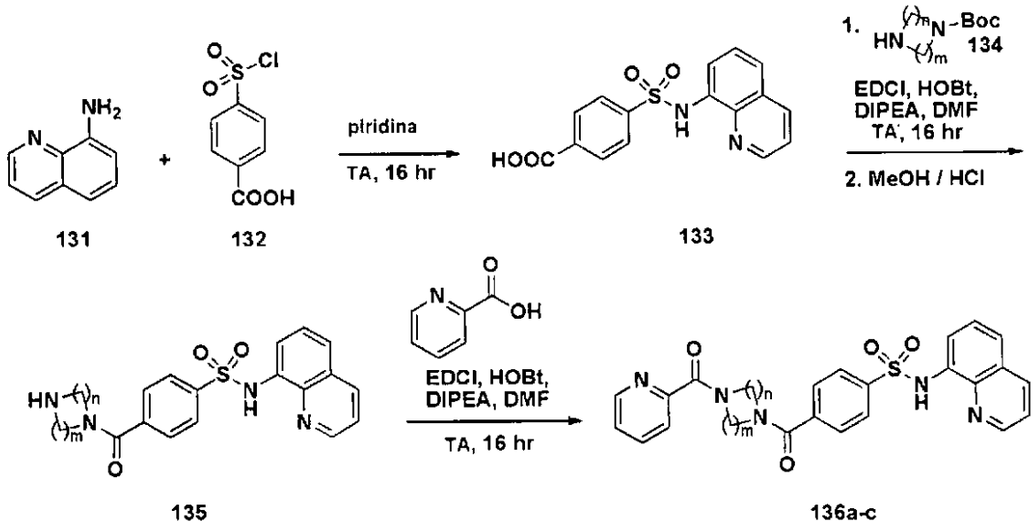
***N*-(2-Hidroxi-4-(4-picolinoil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130r):**



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.3-1.8 (m, 2H), 3.0-3.8 (m, 8H), 5.8 (s, 1H), 7.0-8.0 (m, 8H), 8.2-8.4 (m, 4H), 9.1 (s, 1H); 10.2 (s, 1H), Pureza de HPLC: 98.0%; LCMS, m/z encontrado 532.2 *(M+1)*$^+$.

Síntesis de Sulfonamidas Inversas a Base de Piperazina

Esquema de reacción 20



Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida

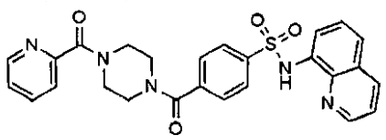
133: A una solución agitada de Quinolin-8-amina **131** (30.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno se agregó piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó por 10 min. Después se agregó ácido 4-(Clorosulfonil)benzoico (**132**, 30.3 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó por 16 hr a TA. Después de la terminación de la reacción, el solvente se removió en presión baja. Los rastros de piridina se removieron por co-destilación con tolueno. Se agregó éter dietílico al residuo resultante, y el producto sólido se filtró y se secó en aire. El producto crudo resultante (74 %) fue entonces a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 135: EDCI (3.8 g, 19.8 mmol) y HOBT (2.67 g, 19.8 mmol) se agregaron a una solución agitada del ácido **133** (19.8 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, en tal tiempo se agregó DIPEA (11 ml, 59.45 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Entonces se agregó amina secundaria **134** (19.8 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (60-120 gel de sílice, 2% de MeOH-DCM) para dar el producto puro, Boc-**135** (83%) como un sólido blancuzco, el cual se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) por 2 hr a TA. Después del desdoblamiento

completo del grupo Boc, el solvente se removió en presión baja, para dar el producto crudo como una sal de HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con $NaHCO_3$ (pH 10). El producto deseado entonces se dividió en acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 anhidro y el solvente se removió conforme a baja presión para dar la amina libre **135** como un sólido blancuzco (95 %).

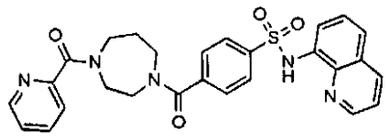
Procedimiento general para la síntesis de amidas 136a-c: EDCI (48 mg, 0.2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0.2525 mmol) se agregaron a una solución agitada del ácido picolínico (0.2525 mmol) en DMF anhidro. La temperatura de la mezcla se redujo a 0°C, en tal tiempo se agregó DIPEA (139 µL, 0.7575 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Entonces se agregó Amina **135** (100 mg, 0.2525 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción entonces se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró sobre el evaporador rotatorio para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por ya sea por cromatografía en columna en sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros en 55-76% de rendimientos.

4-(4-Picolinoilpiperazin-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencensulfonamida (136a):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.4-1.6 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 8H), 7.0-8.0 (m, 10H), 8.2 (m, 1H), 8.5 (d, 2H), 8.8 (d, 2H), 10.2 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS, m/z encontrado 502.1 *(M+1)*$^+$.

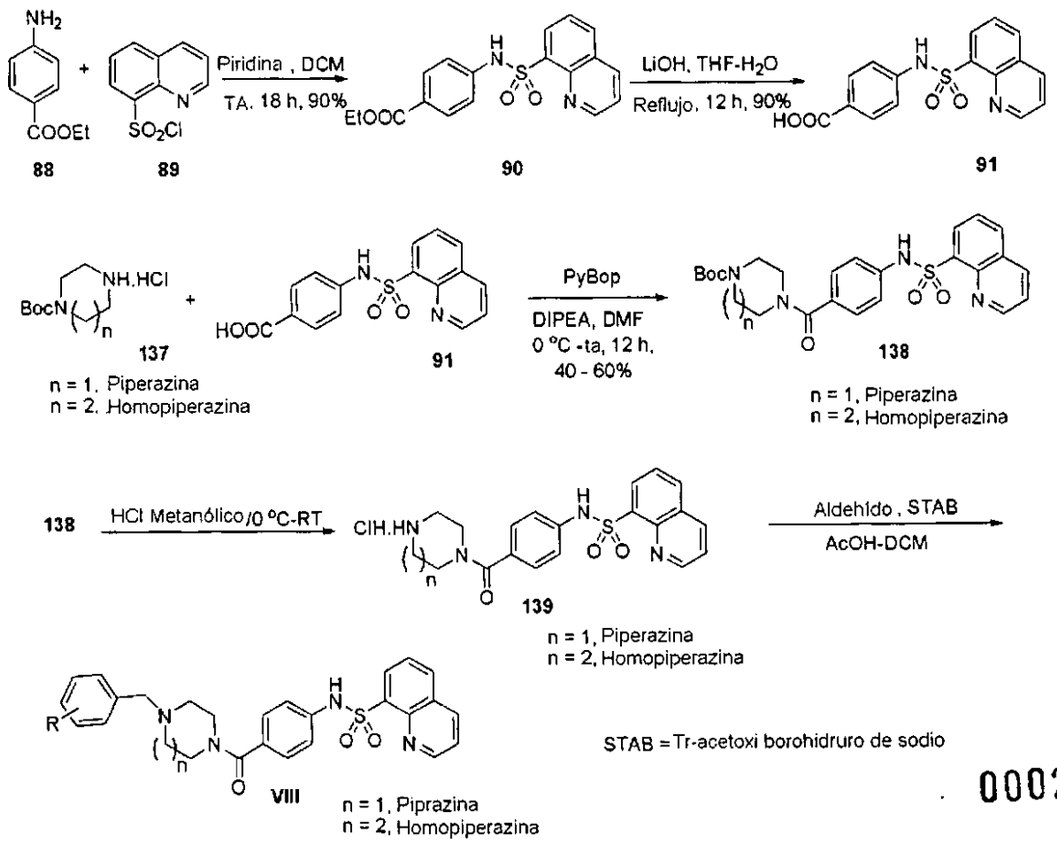
4-(4-Picolinoil-1,4-diazepan-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencensulfonamida (136b):



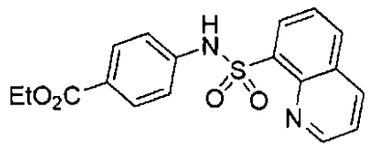
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.8 (m, 6H), 7.0-7.4 (m, 6H), 7.6-8.0 (m, 4H), 8.2-9.0 (m, 4H), 10.2 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.8%; LCMS, m/z encontrado 516.2 *(M+1)*$^+$.

Síntesis de Compuestos a Base de Series Bencilo - Piperazina con Anillos de Fenilo Sustituido

Esquema de reacción 21

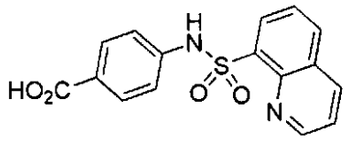


Síntesis de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (90):



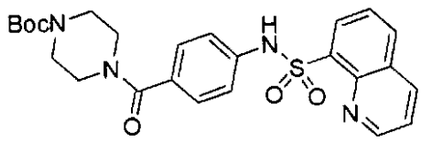
A una solución de amina **88** (16 gm, 96.85 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se agregó cloruro de sulfonilo **89** (27.56 gm, 121.07 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. La mezcla resultante se dejó agitar por 16 hrs. Después de la terminación de la reacción, la mezcla cruda se diluyó con DCM, se lavó con agua seguido por HCl 1N. La capa orgánica entonces se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto **90** en 98% de rendimientos (34 gm).

Síntesis de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico (91):



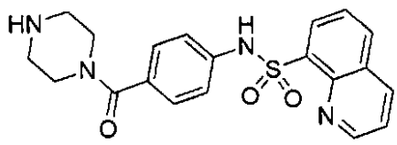
A una solución de sulfonamida **90** (34 gm, 95.5 mmol) en THF y agua (1:1), se agregó LiOH (20 gm, 47.66 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a 80 °C durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla cruda se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se filtró. De esta forma el sólido obtenido se lavó con Et_2O y azeotropeó por tolueno, bajo presión reducida para proporcionar ácido **91** (30 gm, 95.8% de rendimiento) el cual se recuperó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (138):



A una solución del ácido **91** (2 gm, 6.09 mmol) en DMF, se agregó PyBoP (hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4.75 gm, 9.14 mmol) a 0 °C y se dejó agitar por 5 minutos. Entonces se agregó piperazina/homopiperazina protegida con Boc **137** (1.13 gm, 6.09 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura bajo atmósfera de N_2 y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **138** en 66% de rendimiento (2 gm).

Síntesis de N-(4-(piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (139):



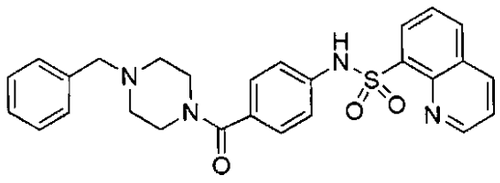
A una solución de MeOH·HCl, se agregó amina protegida con Boc **138** (2 gm, 4.03 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 1 hr. Después de la terminación de la reacción, el solvente se removió bajo presión reducida, se lavó con agua seguido por adición de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó

sobre Na_2SO_4 y evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto **139** (1.5 gm, 94.30% de rendimiento).

Procedimiento General para la Síntesis del Compuesto (VIII-1)-(VIII-216):

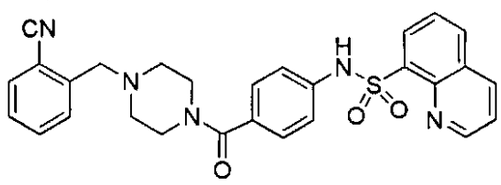
A una solución de amina **139** (0.25 mmoles) y aldehído apropiado (0.27 mmol) en DCM, se agregó ácido acético (0.2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó agitar por 30 min. Entonces se agregó STAB (0.26 gm, 1.26 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó agitar a 50 °C por 1 hr. Después de la terminación de la reacción, la mezcla cruda se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **(VIII-1)-(VIII-216)** en 32-45% de rendimiento.

N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-1):



^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03-8.28 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.7%; LCMS: 487 (*M+ 1*).

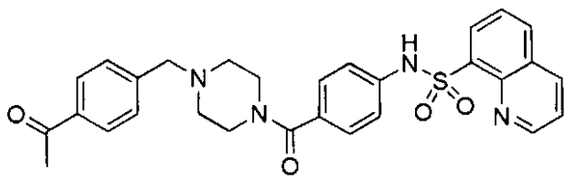
N-(4-(4-(2-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-2):



000234

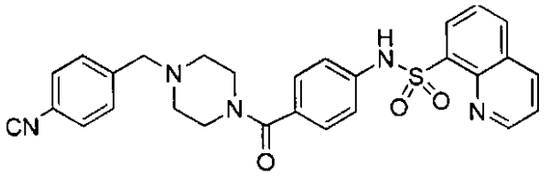
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.59-8.1 (m, 4H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS: 512.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-3):



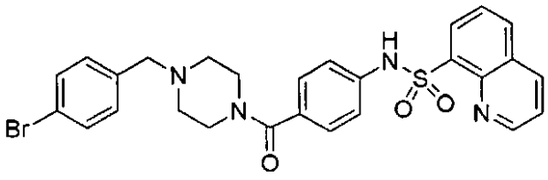
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.60-7.71 (m, 2H), 8.01-8.28 (m, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC : 97.8%; LCMS: 529.2 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-4):



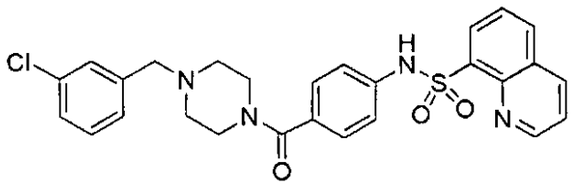
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03-8.28 (m, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.8%; LCMS: 512.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-5):



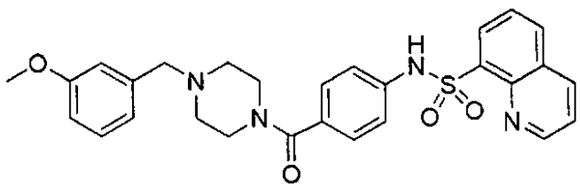
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03-8.28 (m, 2H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.3%; LCMS: 566.1 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-6):



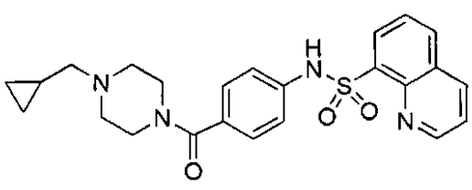
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.8-7.04 (m, 4H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 4H), 8.0-8.6 (m, 3H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.5%; LCMS: 522.1 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-7):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.40 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.68 (br s, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 7.18 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.8%; LCMS: 517.1 (*M+ 1*).

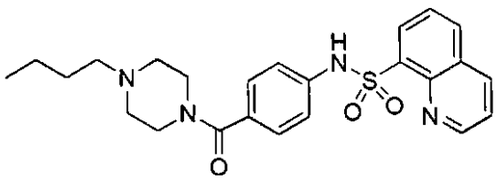
N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-8):



000236

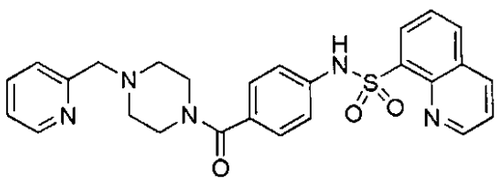
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.2 (t, 2H), 1.3 (t, 2H), 1.31-1.35 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H), 7.06 (m, 6H), 7.25-7.42 (m, 3H), 9.18 (s, 1H) 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.81%; LCMS: 451.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-butilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-9):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.25-1.3 (m, 2H), 1.38-1.35 (m, 2H), 1.5 (t, 3H), 2.40 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H), 7.06 (m, 6H), 7.25-7.42 (m, 3H), 9.18 (s, 1H) 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS: 453.2 (*M+ 1*).

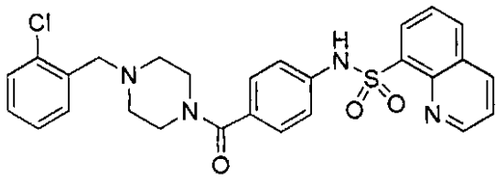
N-(4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-10):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.5 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H), 7.0-7.4 (m, 8H), 7.3-7.4 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.8%; LCMS: 488.1 (*M+ 1*).

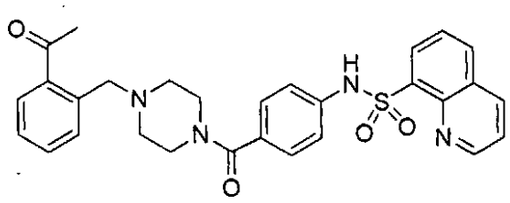
N-(4-(4-(2-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-

sulfamida (VIII-11):



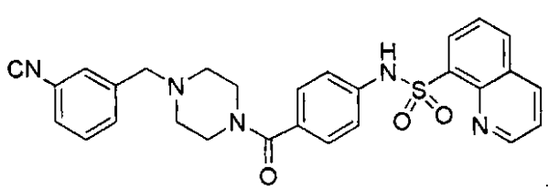
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.5 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H), 7.0-7.4 (m, 6H), 7.3-7.4 (m, 4H), 8.0-8.35 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.8%; LCMS: 522.1 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(2-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-12):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H), 7.45-7.7(m, 4H), 8.0-8.4 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.3%; LCMS: 529.2 (*M+ 1*).

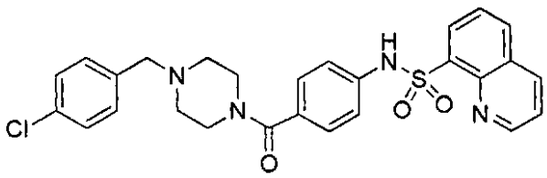
N-(4-(4-(3-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-13):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m,

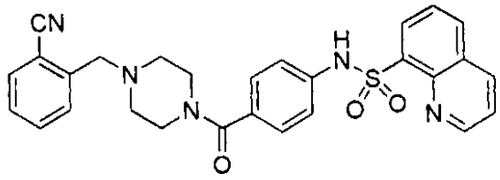
4H), 7.59-8.1 (m, 4H), 10.35 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; MS: 512.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-14):



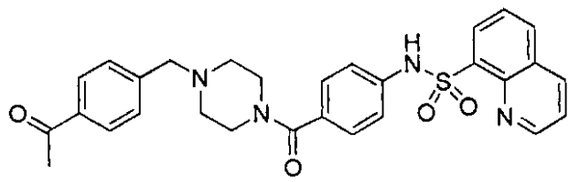
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03-8.28 (m, 2H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.3%; LCMS: 522.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(2-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-15):



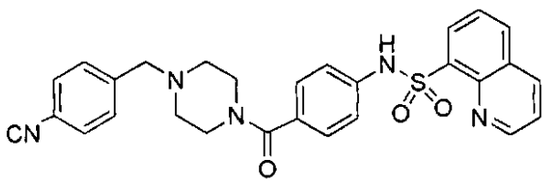
^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 2.5 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.4-3.6(m, 4H), 7.0-7.4 (m, 6H), 7.3-7.4 (m, 4H), 8.0-8.35 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.1%; LCMS: 512.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-16):



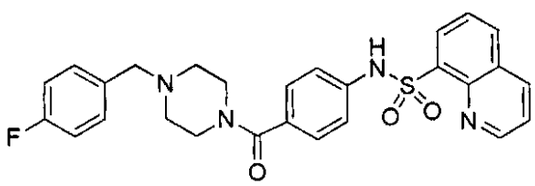
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.6-7.7 (m, 2H), 8.0-8.28 (m, 2H), 10.3 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.8%; LCMS: 529.2 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-17):



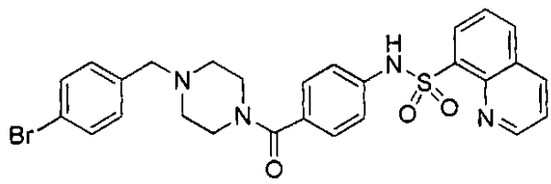
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.8 (s, 2H), 2.40 (br d, 4H), 3.38 (br d, 2H), 3.48 (d, 2H), 6.79-7.04 (m, 6H), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.03-8.28 (m, 2H), 10.3 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.8%; LCMS: 512.3 (*M+ 1*).

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-18):



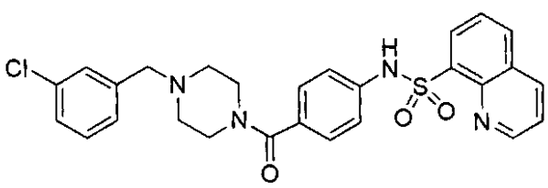
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 6.94 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.62%; LCMS: 505 (M^++ *1*).

N-(4-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-19):



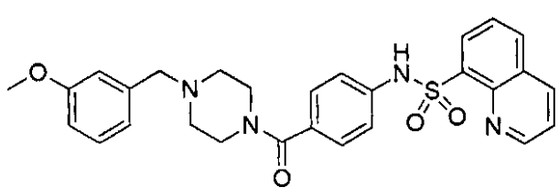
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.06 (t, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.21%; LCMS: 567 (*M$^+$*).

N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-20):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.16 (t, 3H), 7.21-7.28 (m, 5H), 7.56-7.62 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.41%; LCMS: 567 (*M$^+$+2*).

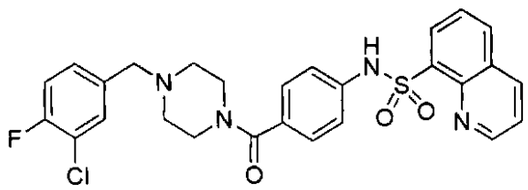
N-(4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-21):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.38 (br s,

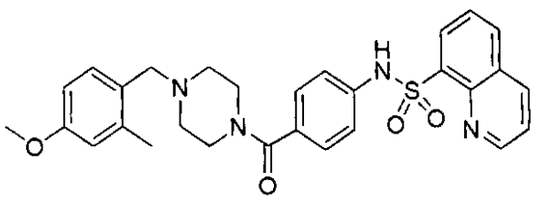
2H), 3.46 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 7.10 (q, 4H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.59- 7.66 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.26%; LCMS: 539 (*M*$^+$ + *23*).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-22):



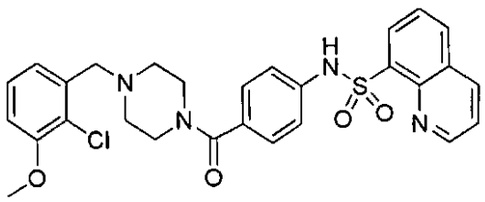
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.10 (br s, 4H), 3.84 (br s, 4H), 4.19 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 96.82%; LCMS: 539 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(4-metoxi-2-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-23):



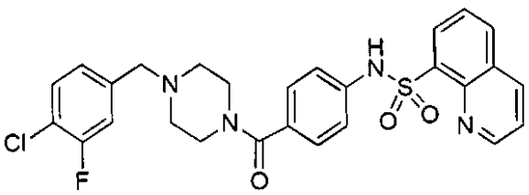
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (s, 3H), 2.80 (br s, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 96.98%; LCMS: 531 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2-cloro-3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-24):



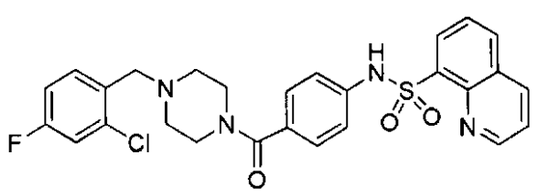
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.41 (br s, 4H), 3.18 (br s, 4H), 3.81 (br s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.46%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-25):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:3.15 (br s, 4H), 3.84 (br s, 4H), 4.19 (s, 2H), 7.13-7.24 (m, 6H), 7.48 (t, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.24%; LCMS: 539 (M^+).

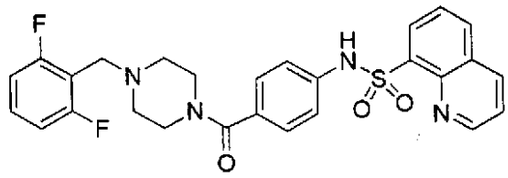
N-(4-(4-(2-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-26):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.37 (s, 4H), 3.21 (br s,

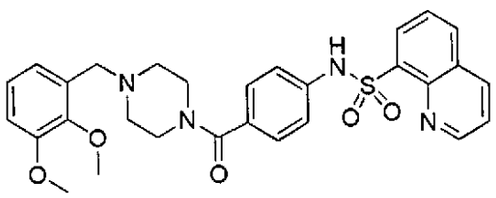
2H), 3.78 (br s, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.56%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-27):



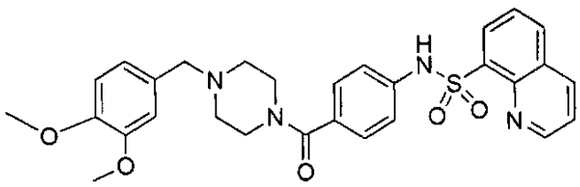
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.07 (br s, 4H), 3.81 (s, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.26%; LCMS: 523 (M^++1).

N-(4-(4-(2,3-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-28):



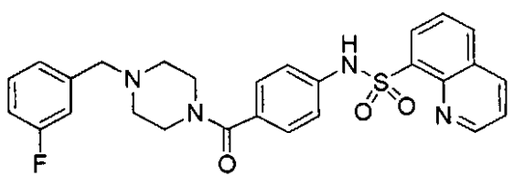
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.63 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H), 3.90 (d, 6H), 4.18 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 6H), 7.58-7.64 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.41%; LCMS: 547 (M^++1).

N-(4-(4-(3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-29):



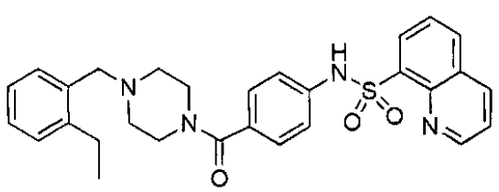
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.63 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H), 3.90 (d, 6H), 4.18 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 92.46%; LCMS: 547 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-30):



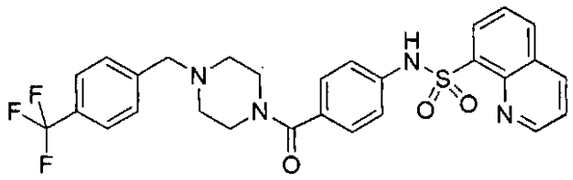
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.09 (br s, 4H), 3.85 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.06-7.21 (m, 6H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.92%; LCMS: 505 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(2-etilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-31):



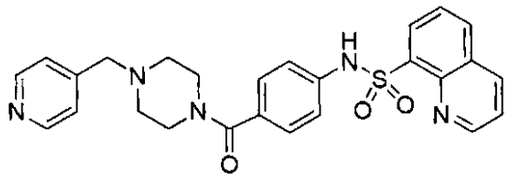
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22 (t, 3H), 2.41 (br s, 4H), 2.68 (q, 2H), 3.64 (br s, 4H), 7.06 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.22%; LCMS: 515 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-32):



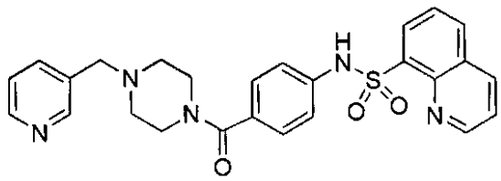
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.18 (br s, 4H), 3.83 (br s, 4H), 4.25 (s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.60-7.78 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.72%; LCMS: 555 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-33):



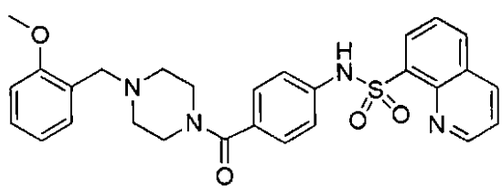
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.40 (br s, 4H), 3.33 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.79 (br s, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.4%; LCMS: 488.3 (*M*$^+$ *+1*).

N-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-34):



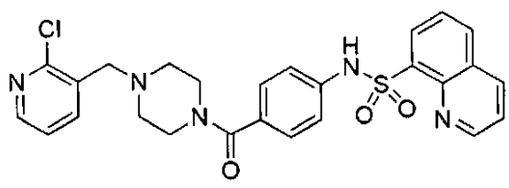
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.40 (br s, 4H), 3.33 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.26 (d, 3H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.51-8.59 (m, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.50%; LCMS: 488.0 (*M$^+$ + 1*).

N-(4-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-35):



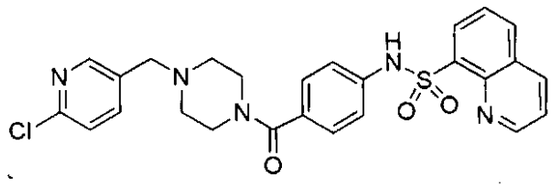
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.42 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.83-6.93 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.51-8.59 (m, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.9%; LCMS: 517.1 (*M$^+$ + 1*).

N-(4-(4-((2-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-36):



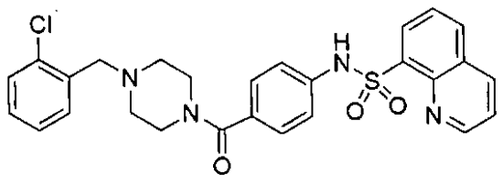
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.44 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.6%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-((6-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-37):



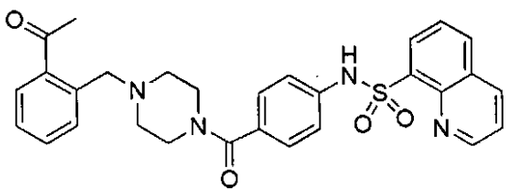
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.44 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.22%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-(2-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-38):



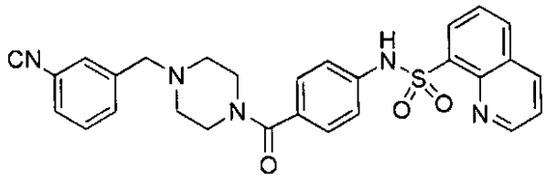
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.44 (br d, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.08-7.24 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.59-7.7.65 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.42%; LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(2-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-39):



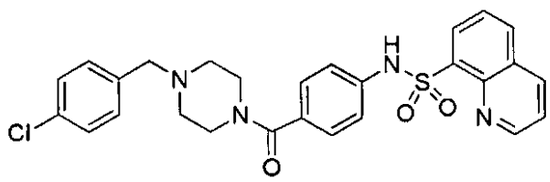
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.31 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.32%; LCMS: 529 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-40):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.43 (br d, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.68 (s, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.45-7.70 (m, 5H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); HPLC: 98.2%; LCMS: 512 (*M*$^+$*+1*).

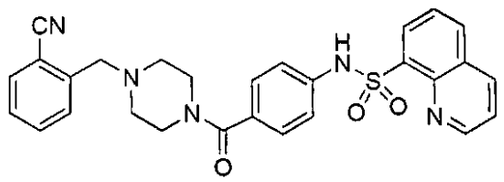
N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-41):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.39 (br d, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.17 (d, 2H),

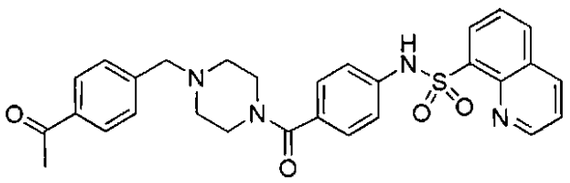
7.40 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 4H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.9%; LCMS: 521 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(2-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-42):



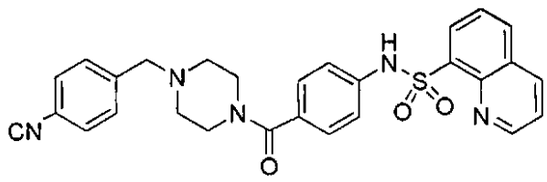
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 4H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.70%; ESMS: 512 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(4-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-43):



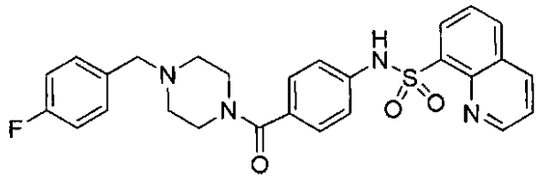
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.34 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 92.23%; ESMS: 529 (M$^+$+1).

N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-44):



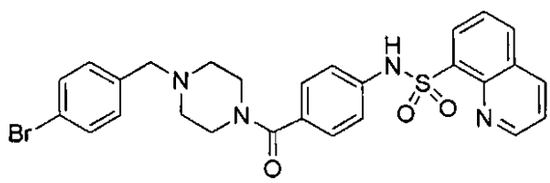
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.59-7.64 (m, 4H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.71%; LCMS: 512 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-45):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 6.94 (t, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.7%; LCMS: 505 (*M$^+$+1*).

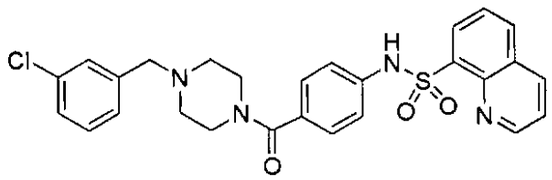
N-(4-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-46):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (t, 3H),

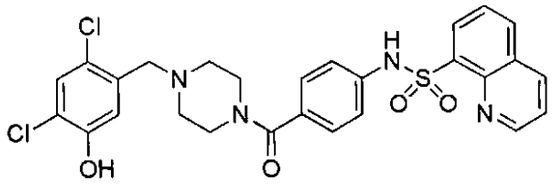
7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS: 567 (*M*⁺+2).

N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-47):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.39 (br d, 4H), 3.39 (br s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.98%; ESMS: 521 (*M*⁺+1).

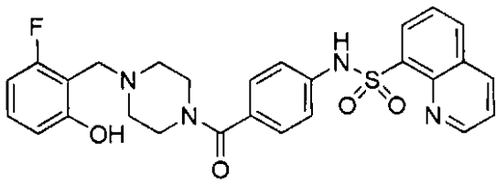
N-(4-(4-(2,4-dicloro-5-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-49):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.48 (br s, 4H), 3.70 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10- 7.20 (m, 4H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.42%; LCMS: 571 (*M*⁺).

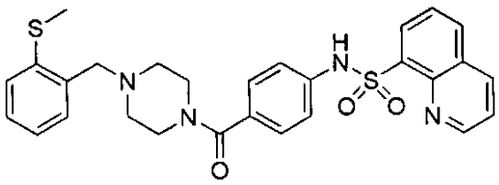
N-(4-(4-(2-fluoro-6-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-50):

000252



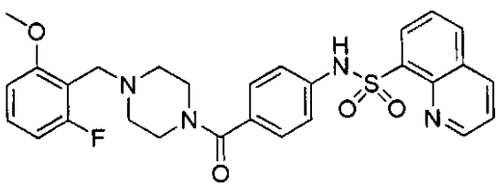
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.63 (s, 3H), 6.56-6.62 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 4H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.89%; LCMS: 521 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2-(metiltio)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-51):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.35 (br s, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.10-7.19 (m, 4H), 7.26 (s, 3H), 7.30 (q, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 91.14%; LCMS: 533 (*M*$^+$*+1*).

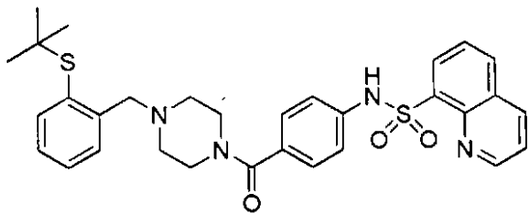
N-(4-(4-(2-fluoro-6-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-52):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 3.80 (s, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.84 (d, 1H),

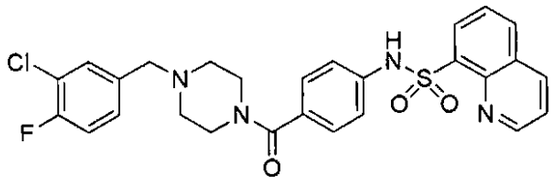
7.13 (s, 4H), 7.30 (q, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.18%; LCMS: 535 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2-(terc-butiltio)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-53):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.24 (s, 9H), 2.37 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 3.78 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.25 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.92%; LCMS: 575 (*M*$^+$*+1*).

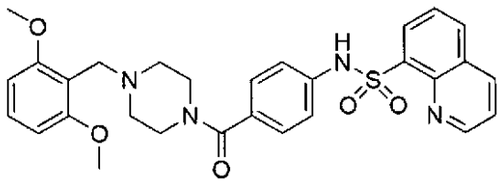
N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-54):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.29 (br s, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.06-7.18 (m, 4H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.47%; LCMS: 539 (*M*$^+$).

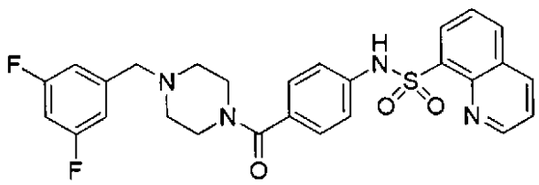
N-(4-(4-(2,6-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-

8-sulfamida (VIII-55):



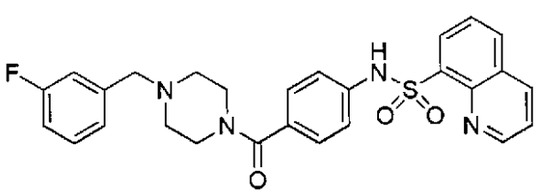
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.50 (br s, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.81 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 7.10 (s, 3H), 7.22 (t, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 94.09%; LCMS: 547 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-56):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.30 (br s, 4H), 3.45 (s, 3H), 7.01 (d, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.47%; LCMS: 523 (M^++1).

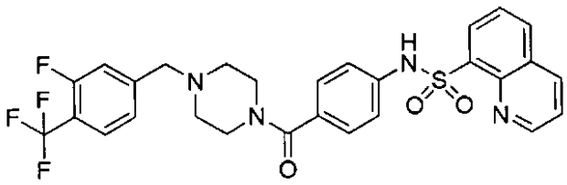
N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-57):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.36 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.10-7.21 (m, 6H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.70-

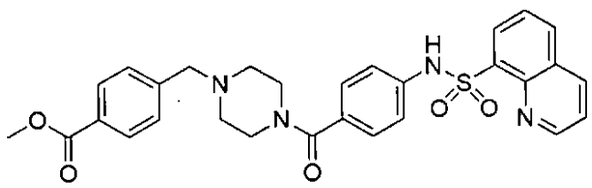
7.79 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.31%; LCMS: 505 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-58):



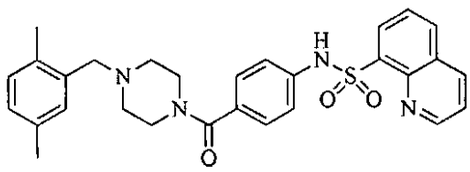
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.36 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.59 (s, 3H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.39(d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.69%; LCMS: 595 (*M*$^+$*+23*).

4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)benzoate de metilo (VIII-59):



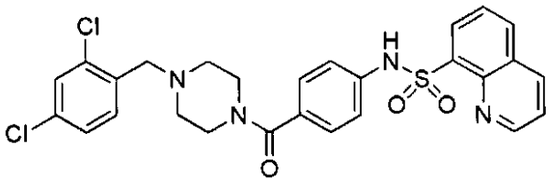
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.36 (br s, 4H), 3.43 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.46(d, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.92%; LCMS: 545 (*M*$^+$*+1*)

N-(4-(4-(2,5-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-60):



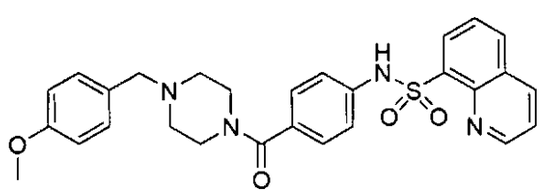
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (s, 6H), 2.41 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.31(s, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 99.73%; LCMS: 515 (M^++1).

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-61):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.38 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.10 (q, 4H), 7.39(d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 99.34%; LCMS: 555 (M^+).

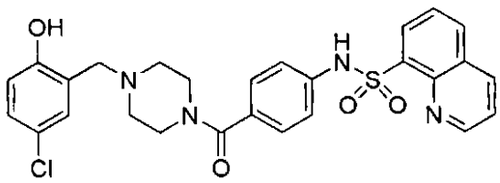
N-(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-62):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.52 (br s, 4H), 3.79 (s, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.10-7.21 (m, 5H), 7.31(s,

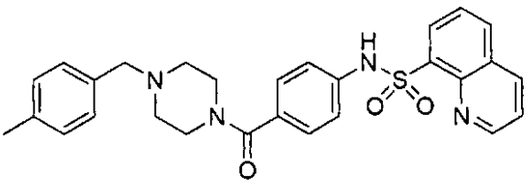
1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 96.49%; LCMS: 539 (*M*$^+$+ *23*).

N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-63):



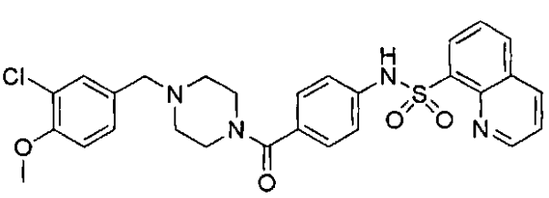
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.06-7.21 (m, 6H), 7.70-7.81 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.02%; LCMS: 537 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-64):



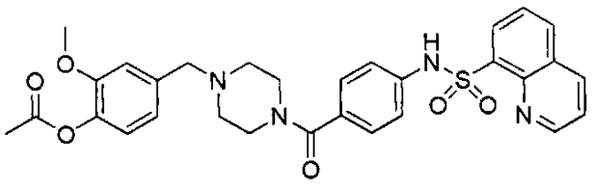
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.30 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 7.06-7.20 (m, 8H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 98.59%; LCMS: 501 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-65):



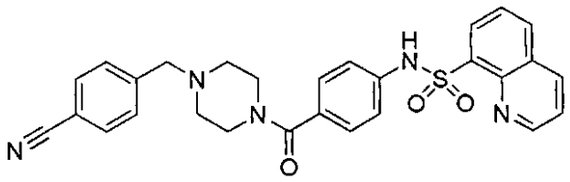
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.30 (br s, 4H), 3.45 (br s, 6H), 3.81 (s, 3H), 7.04-7.21 (m, 6H), 7.31(s, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 99.70%; LCMS: 551 (*M*$^+$).

2-metoxi-4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenilo acetato (VIII-66):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.22 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.42 (s, 1H); Pureza de HPLC: 91.90%; LCMS: 575 (*M*$^+$*+1*).

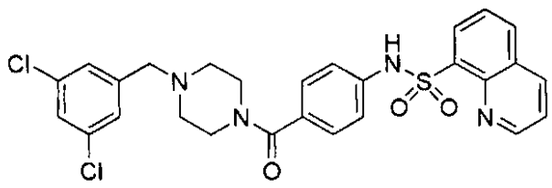
N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-67):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.23 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 7.06 (q, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.62-7.76 (m, 4H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.87%; MS: 512 (*M*$^+$*+1*).

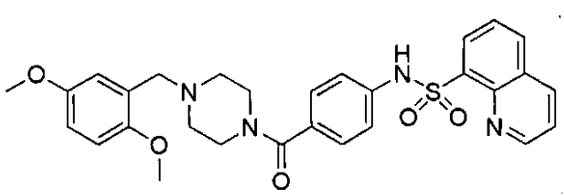
N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-

sulfamida (VIII-68):



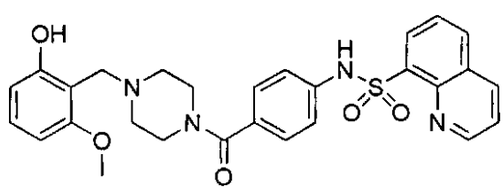
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.24 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.44 (s, 2H), 7.08 (q, 3H), 7.30 (2H), 7.41 (s, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.83%; LCMS: 555 (M^+).

N-(4-(4-(2,5-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-69):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.23 (br s, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.61 (d, 6H), 3.72 (s, 2H), 6.82 (d, 3H), 7.02-7.10 (m, 4H), 7.60-7.68 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.63%; LCMS: 547 (M^++1).

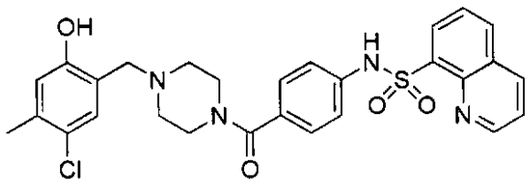
N-(4-(4-(2-hidroxi-6-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-70):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.36 (br s, 4H), 3.54 (s,

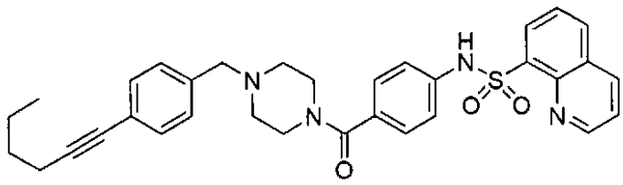
4H), 3.61 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 7.00-7.10 (m, 5H), 7.60-7.68 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.03%; LCMS: 533 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-71):



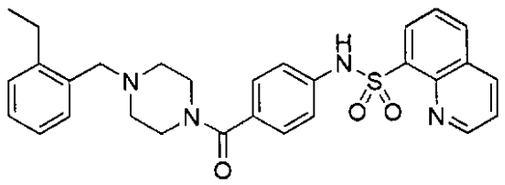
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.18 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 3.41 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 4H), 7.65-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.25%; LCMS: 551 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(4-(hex-1-inil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-72):



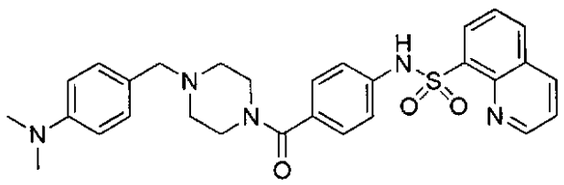
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.93 (t, 3H), 1.38-1.41 (m, 4H), 2.22 (br s, 6H), 2.38 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.22 (dd, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 10.36 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.84%; LCMS: 567 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(2-etilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-73):



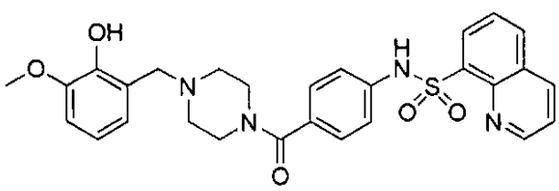
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.12 (t, 3H), 2.23 (br s, 4H), 2.62 (q, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.43 (br s, 4H), 7.04-7.20 (m, 5H), 7.65-7.70 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.83%; LCMS: 515 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(4-(dimetilamino)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-74):



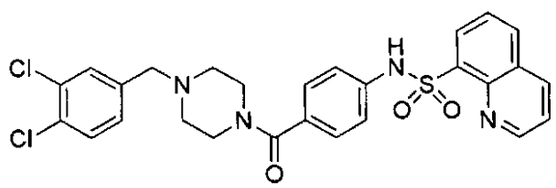
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.21 (br s, 4H), 2.81 (s, 6H), 3.41 (br s, 6H), 6.61 (d, 2H), 7.01-7.11 (m, 6H), 7.48 (d, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 96.86%; LCMS: 552 (*M$^+$+23*).

N-(4-(4-(2-hidroxi-3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-75):



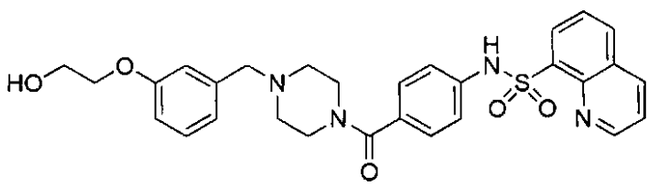
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.30 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.66 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.20 (q, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.76%; LCMS: 555 (*M*$^+$*+23*).

N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-76):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.24 (br s, 4H), 3.41 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 7.05 (q, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 97.35%; LCMS: 555 (*M*$^+$).

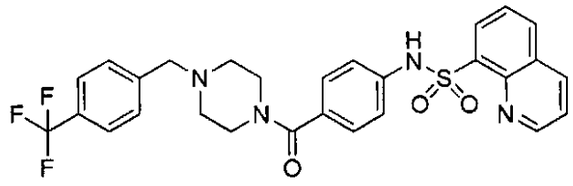
N-(4-(4-(3-(2-hidroxietoxi)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-77):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.23 (br s, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.69 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.79-7.01 (m, 3H), 7.12 (q, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); Pureza de

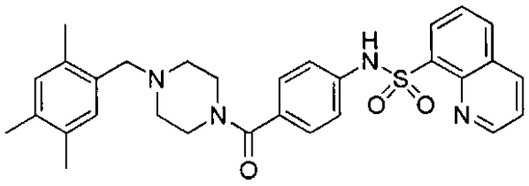
HPLC: 97.11%; LCMS: 547 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-78):



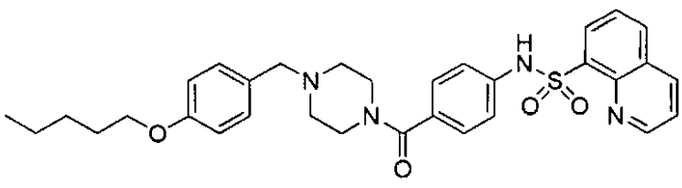
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.24 (br s, 4H), 3.46 (br s, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.08 (q, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.60-7.70 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.28%; LCMS: 555 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2,4,5-trimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-79):



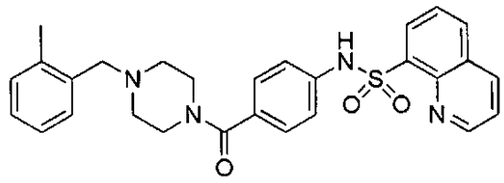
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.12 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.23 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.08 (q, 4H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.58%; LCMS: 529 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-(pentiloxi)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-80):



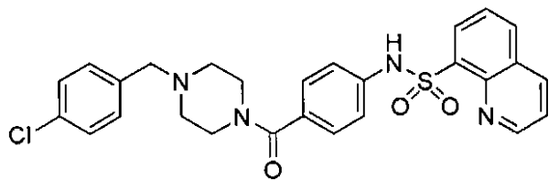
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.85 (t, 3H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.65 (pentato, 2H), 2.22 (br s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.08-7.14 (m, 6H), 7.68-7.75 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.80%; LCMS: 573 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(2-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-81):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.24 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 7.05-7.20 (m, 6H), 7.65-7.74 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.75%; LCMS: 501 (*M$^+$+1*).

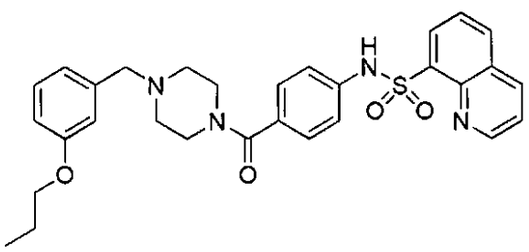
N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-82):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.06 (t, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (m, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.61%; LCMS: 522.0 (*M$^+$*).

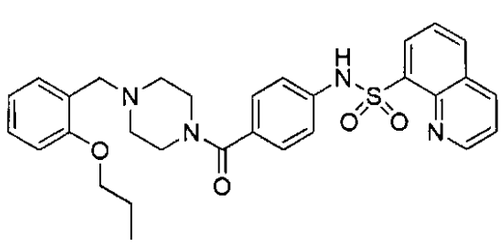
000265

N-(4-(4-(3-propoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-83):



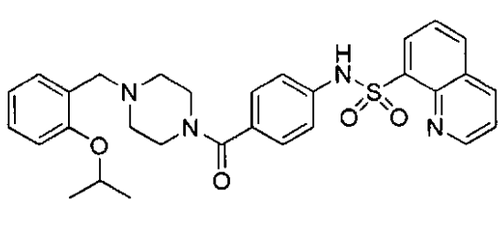
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.97 (t, 3H), 1.70 (q, 2H), 2.32 (s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.22 (br s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.17 (dd, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.57%; LCMS: 545 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2-propoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-84):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.97 (t, 3H), 1.70 (q, 2H), 2.36 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.22 (br s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.17 (dd, 4H), 7.40 (br s, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.12%; LCMS: 545 (*M*$^+$*+1*).

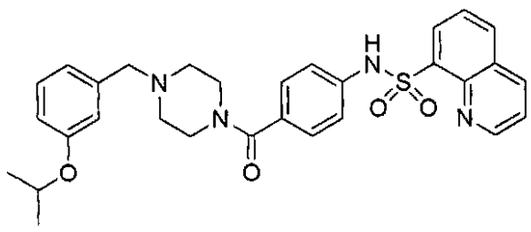
N-(4-(4-(2-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-85):



000266

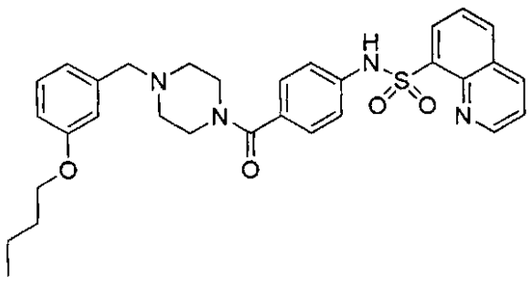
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.37 (d, 6H), 3.12 (br s, 3H), 4.25 (br s, 2H), 4.71-4.75 (m, 1H), 7.01 (t, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.42 (br s, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.17%; LCMS: 545 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-isopropoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-86):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.29 (d, 6H), 2.36 (br s, 4H), 3.02 (br s, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.62 (sexteto, 1H), 6.99-7.09 (m, 3H), 7.20 (dd, 4H), 7.39 (t, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.11%; LCMS: 545 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-butoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-87):

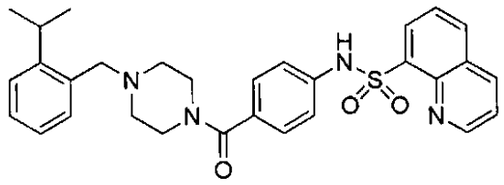


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.90 (t, 3H), 1.21 (sexteto, 2H), 1.64 (pentato, 2H), 2.31 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.23 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.17 (q, 4H), 7.31 (s, 2H), 7.63-7.74 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H),

080267

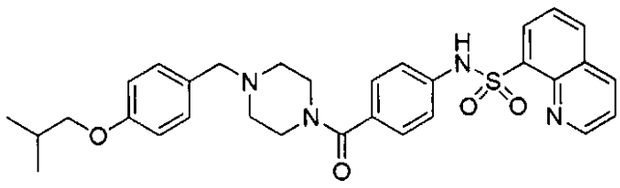
(d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.06%; LCMS: 559 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(2-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-88):



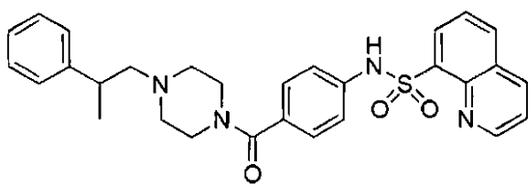
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.17 (d, 6H), 3.10 (br s, 4H), 3.21 (br s, 4H), 4.35 (s, 2H), 4.62 (sexteto, 1H), 7.18 (dd, 4H), 7.17 (d, 2H), 7.21 (br s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.16%; LCMS: 529 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(4-isobutoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-89):



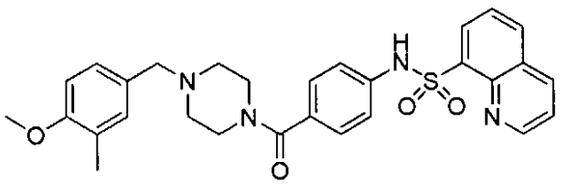
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.96 (d, 6H), 2.00 (septeto, 1H), 2.99 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.70 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.18 (dd, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.06%; LCMS: 559 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-90):



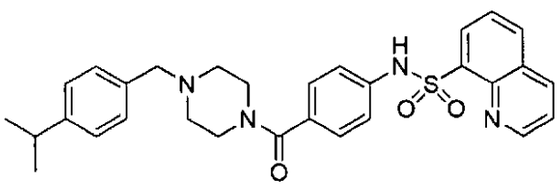
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.21 (d, 3H), 2.99 (br s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 7.17 (d, 4H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.63-7.74 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.88%; LCMS: 515 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-metoxi-3-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-91):



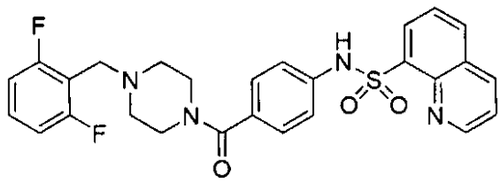
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.19 (s, 3H), 3.02 (br s, 2H), 3.20 (br s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.86%; LCMS: 531 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-92):



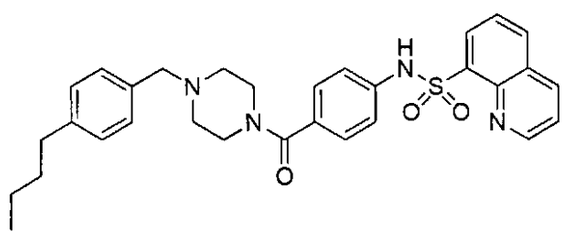
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.20 (d, 6H), 2.31 (br s, 4H), 2.95 (pentato, 1H), 3.42 (br s, 4H), 4.22 (br s, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.39 (q, 4H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.92%; LCMS: 529 (*M*$^+$*+1*).

Compuesto de N-(4-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-93):



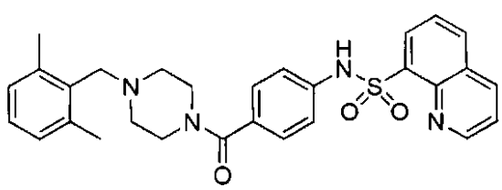
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.31 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.02-7.26 (m, 5H), 7.56 (br s, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.64%; LCMS: 523 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(4-butilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-94):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.85 (t, 3H), 1.25 (sexteto, 2H), 1.32 (pentato, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.01 (br s, 4H), 3.12 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 4.21 (s, (2H), 7.11 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.98%; LCMS: 543 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(2,6-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-95):

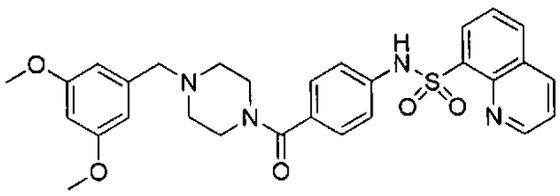


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.25 (s, 6H), 2.41

000270

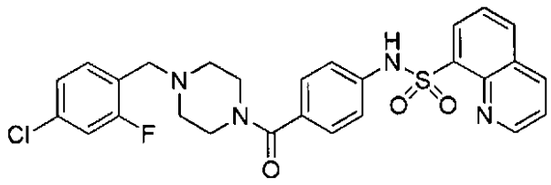
4H), 3.02 (br s, 2H), 3.20 (br s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 7.05 (d, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.76%; LCMS: 515 (M^++1).

N-(4-(4-(3,5-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-96):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.72 (d, 6H), 4.19 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.18 (dd, 4H), 7.69-7.75 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.00%; LCMS: 547 (M^++1).

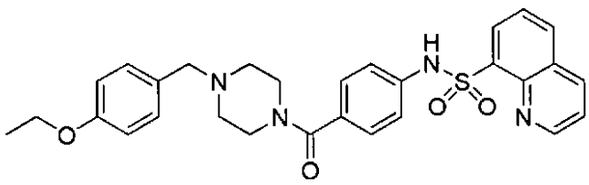
N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-97):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.46 (br s, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.22 (q, 4H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.14 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.85%; LCMS: 539 (M^+).

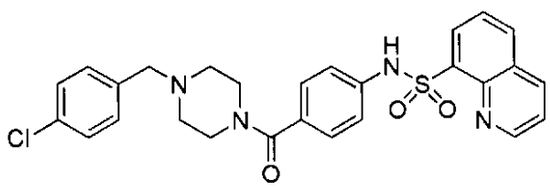
N-(4-(4-(4-etoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-

sulfamida (VIII-98):



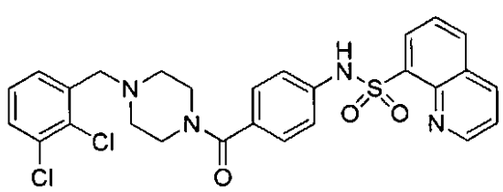
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.23 (t, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.20 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.17 (dd, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.83%; LCMS: 531 (M^++1).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-99):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.34 (br s, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.16-7.20 (m, 4H), 7.37-7.57 (m, 4H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 99.75%; LCMS: 521 (M^+).

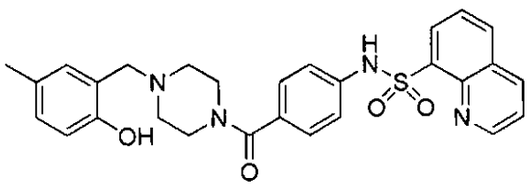
N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-100):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.62 (br s, 4H), 3.81 (s, 2H), 7.21 (q, 4H), 7.42 (t, 2H), 7.58 (d, 2H),

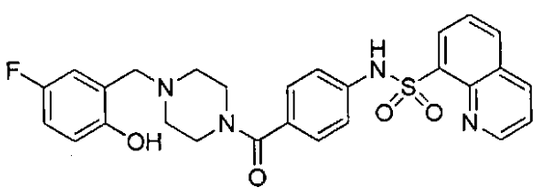
7.61-7.72 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.15%; LCMS: 555 (M^++1).

N-(4-(4-(2-hidroxi-5-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-101):



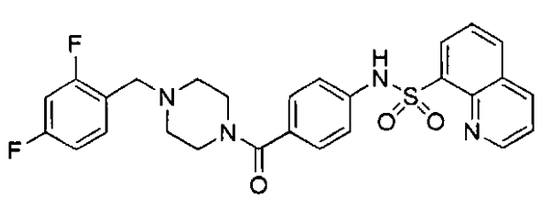
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d6) δ: 2.08 (s, 3H), 2.22 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.14 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.02%; LCMS: 517 (M^++1).

N-(4-(4-(5-fluoro-2-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-102):



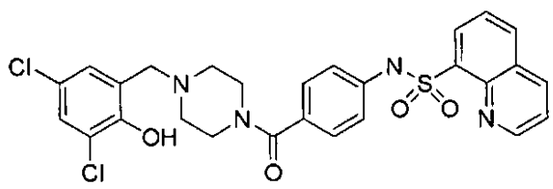
^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ : 2.30 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.72 (s, 2H), 6.90-6.95 (m, 3H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.41 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.95%; LCMS: 521 (M^++1).

N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (103):



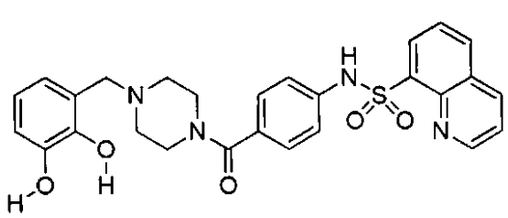
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$) δ: 2.36 (br s, 4H), 3.3 (br s, 4H), 3.7 (s, 2H), 7.05-7.22 (m, 5H), 7.55 (d, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.24%; LCMS: 523.1 (M$^+$+*1*).

N-(4-(4-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-104):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.2 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.95%; LCMS: 572.3 (M$^+$ + *1*).

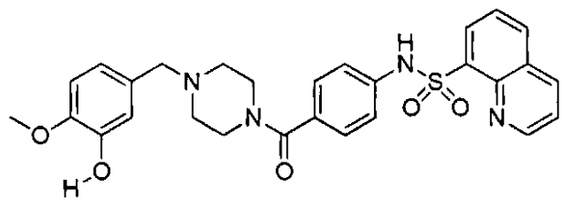
N-(4-(4-(2,3-dihidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-105):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$) δ: 2.30 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.76 (s, 2H), 4.2 (br s, 2H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 8.18 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 91.9%; LCMS: 519.1 (M$^+$+*1*).

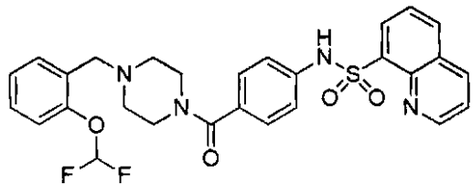
N-(4-(4-(3-hidroxi-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-106):

- 000274



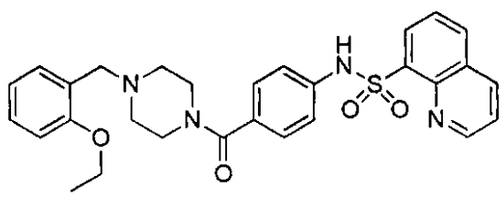
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 3.19 (br s, 4H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 5H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.5%; LCMS: 533.1 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(2-(difluorometoxi)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-107):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 2.7 (s, 1H), 3.19 (br s, 4H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 6.97-7.0 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 5H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.4%; LCMS: 553.1 (M$^+$+*1*).

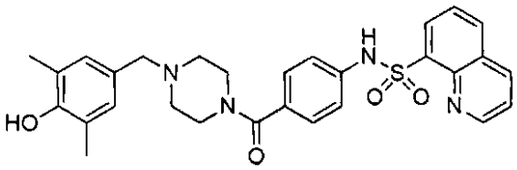
N-(4-(4-(2-etoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-108):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.89 (t, 3H), 3.19 (br s, 4H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 3.91 (q, 2H), 6.97-7.0 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 5H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d,

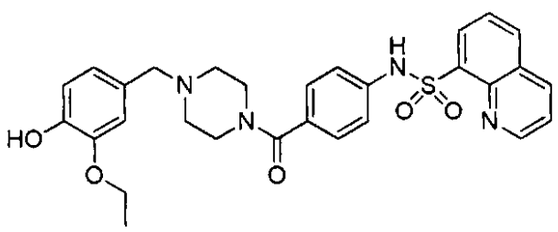
1H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.2%; LCMS: 553.1 (M^++*1*).

N-(4-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-109):



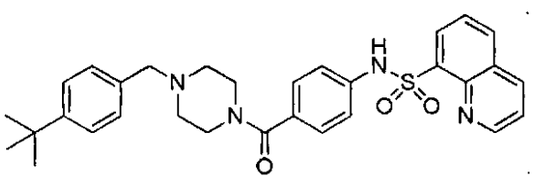
^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 2.2 (s, 6H), 3.19 (br s, 4H), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.7 (s, 2H), 6.97-7.0 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS: 531.1 (M^++*1*).

N-(4-(4-(3-etoxi-4-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-110):



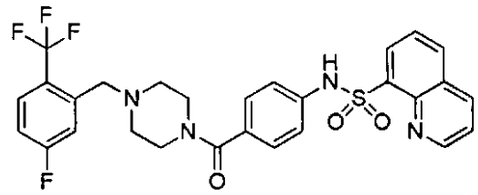
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.41 (t, 3H), 2.42 (br s, 4H), 3.25-3.95 (m, 4H), 3.42 (q, 2H), 3.60 (br s, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.29%; LCMS: 546.1 (M^++*1*).

N-(4-(4-(4-(terc-butil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-111):



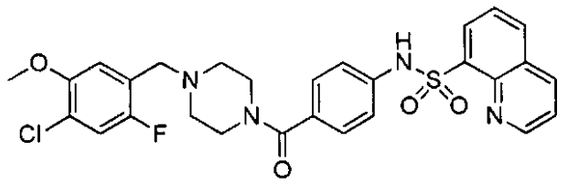
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.30 (s, 9H), 2.56 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.45 (dd, 4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.45 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.54 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.47%; LCMS: 543.0 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-112):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.45 (br s, 4H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.59-7.74 (m, 4H), 8.18 (d, 2H), 8.40 (m, 2H), 9.16 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.35%; LCMS: 573.1 (M$^+$+1).

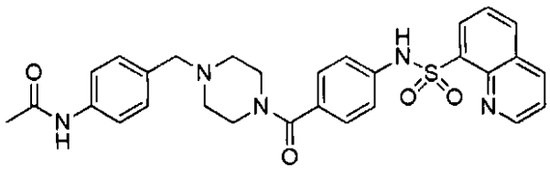
N-(4-(4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-113):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.91 (br s, 4H), 3.77 (br s, 4H), 3.92 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 7.20-7.25 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 9.13 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.42%; LCMS: 569 (M$^+$ +1).

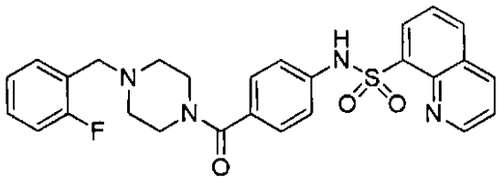
N-(4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenil)acetamida (VIII-114):

000277



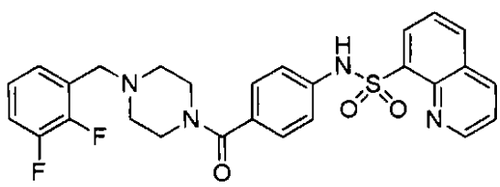
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 3.01 (br s, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.60 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.84%; LCMS: 544.1 (M^++1).

N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-115):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d6) δ: 3.01 (br s, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.02-7.20 (m, 5H), 7.24-7.41 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (t, 2H), 9.12 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.03%; LCMS: 505 (M^++1).

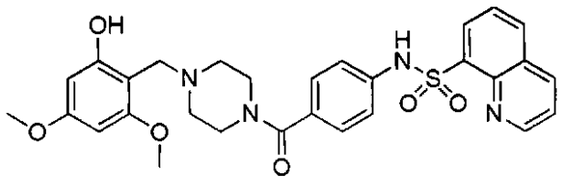
N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-116):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d6) δ: 3.01 (br s, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.16-7.34 (m, 6H), 7.39-

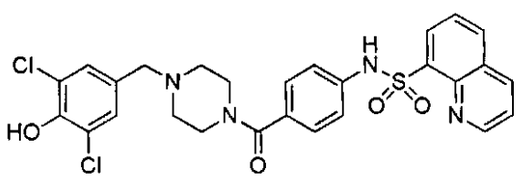
7.47 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.12 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.11%; LCMS: 523.2 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2-hidroxi-4,6-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-117):



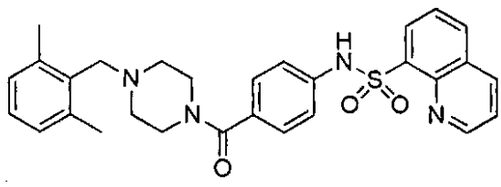
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.15 (br s, 2H), 3.2-3.6 (br s, 6H), 3.39 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.17 (d, 2H), 7.22 (q, 4H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.17 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.92%; LCMS: 563 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(3,5-dicloro-4-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-118):



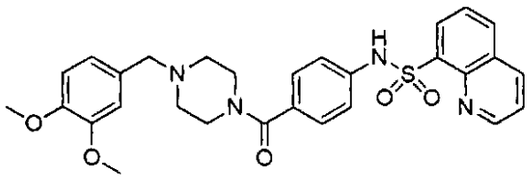
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 3.04 (br s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 4.12 (s, 4H), 4.2 (s, 1H), 7.21 (dd, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.50 (d, 2H), 10.59 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.26%; LCMS: 571.3 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(2,6-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-119):



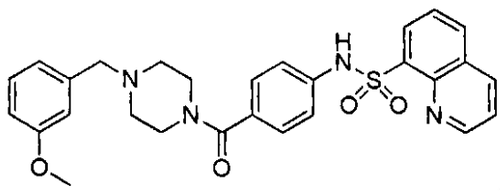
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.44 (s, 6H), 3.34 (s, 6H), 3.39 (br s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 7.63-7.70 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.10%; LCMS: 515 (M^++1).

N-(4-(4-(3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-120):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3.4-3.6 (br s, 2H), 3.85 (d, 6H), 4.1 (s, 6H), 4.29 (s, 2H), 7.02 (d, 3H), 7.21-7.27 (m, 4H), 7.63-7.72 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.14 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.44%; LCMS: 547 (M^++1).

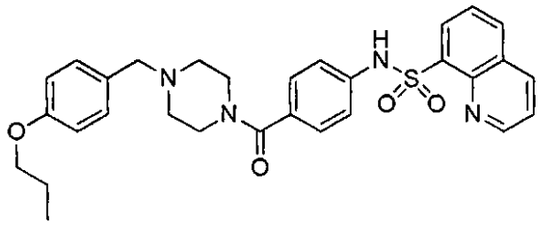
N-(4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-121):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.81 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.20 (t, 3H), 7.39 (t, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 9.14 (s,

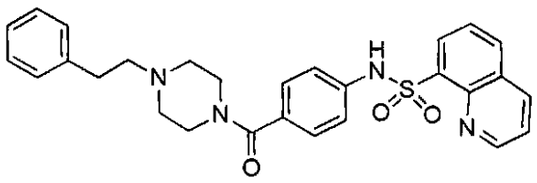
1H); Pureza de HPLC: 97.82%; LCMS: 517 (*M*$^+$+*1*).

N-(4-(4-(4-propoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-122):



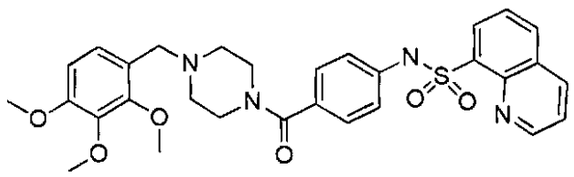
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.01 (t, 3H), 1.78 (sexteto, 2H), 3.2-3.85 (br s, 4H), 3.9-4.0 (br s, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.21 (q, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.67%; LCMS: 545 (M^++1).

N-(4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-123):



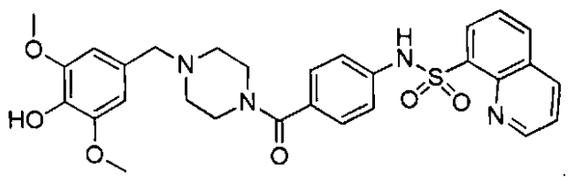
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.01 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.8 (br s, 2H), 3.2-3.89 (m, 6H), 7.04-7.32 (m, 4H), 7.59-7.63 (m, 6H), 8.01 (d, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.43%; LCMS: 501 (M^++*1*).

N-(4-(4-(2,3,4-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-124):



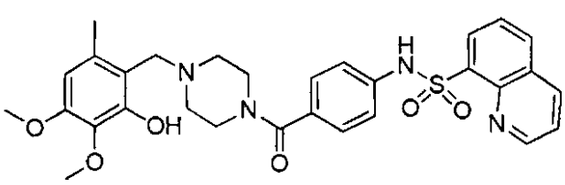
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 3.01 (br s, 2H), 3.32-3.71 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (br s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.18 (d, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.59 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.84%; LCMS: 577 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-125):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 3.01 (br s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.3-3.7 (m, 6H), 3.79 (s, 6H), 6.75 (s, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 10.59 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.21%; LCMS: 563 (*M$^+$+1*).

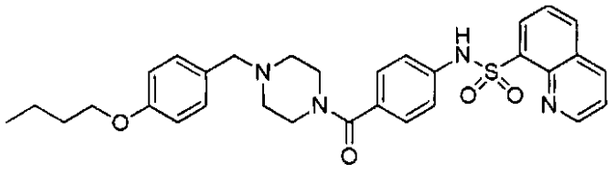
N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-126):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.11 (s, 3H), 3.18 (br s,

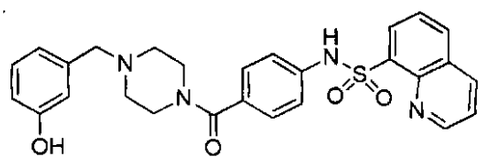
4H), 3.30 (br s, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.20 (dd, 4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.78 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 10.53 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.01%; LCMS: 577 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-butoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-127):



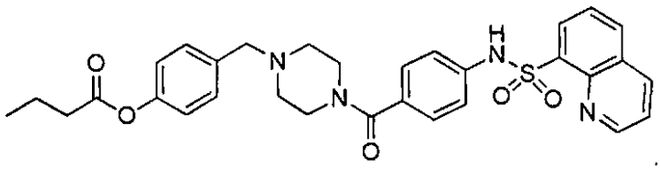
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 0.92 (t, 3H), 1.41 (sexteto, 2H), 1.68 (pentato, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.25 (br s, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.86%; LCMS: 559 (M$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-128):



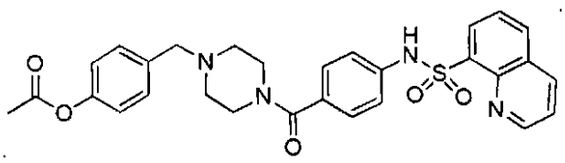
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.81 (br s, 2H), 3.00 (br s, 6H), 4.20 (br s, 2H), 6.80 (s, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.28%; LCMS: 503 (*M*$^+$*+1*).

Butirato de 4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-129):



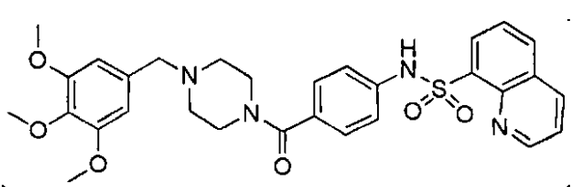
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 0.99 (t, 3H), 1.61 (sexteto, 2H), 2.56 (t, 2H), 3.03 (br s, 4H), 3.61 (br s, 4H), 4.24 (br s, 2H), 7.10-7.20 (m, 5H), 7.45 (d, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 8.51 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.17%; LCMS: 573 (*M*$^+$*+1*).

Acetato de 4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-130):



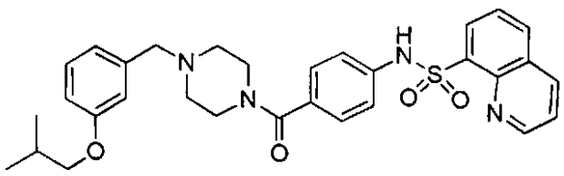
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ 2.24 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.78 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.24%; LCMS: 545 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3,4,5-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-131):



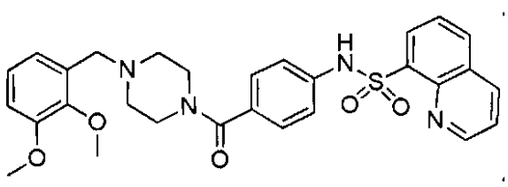
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.22 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 7.21 (q, 4H), 7.63-7.68 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.81%; LCMS: 577 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-isobutoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-132):



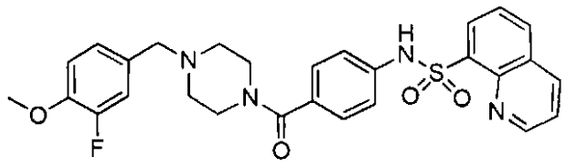
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.00 (d, 6H), 2.02 (septeto, 1H), 3.05 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 3.80 (d, 2H), 3.91 (d, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.20 (dd, 4H), 7.39 (t, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.17%; LCMS: 559 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2,3-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-133):



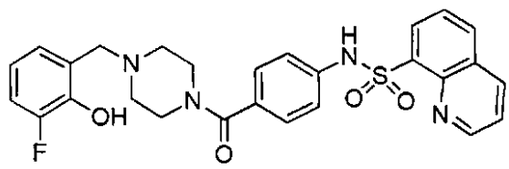
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.25 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.80-7.05 (m, 6H), 7.21 (q, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.38-8.42 (m, 2H), 9.01 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.50%; LCMS: 547 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-134):



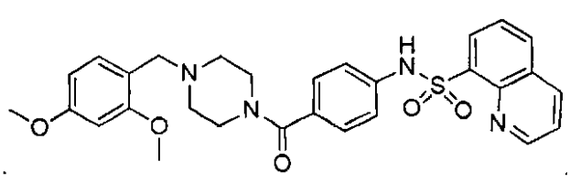
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.81 (br s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 3.25 (br s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.21 (d, 3H), 7.35 (1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.43 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.12 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.38%; LCMS: 535 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-fluoro-2-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-135):



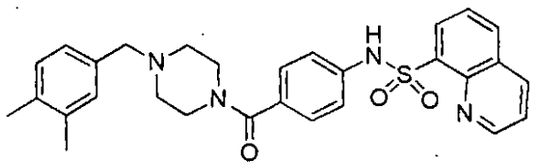
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.43 (br s, 4H), 3.62 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 6.90 (q, 1H), 7.10-7.28 (m, 6H), 7.62 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.81%; LCMS: 521 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-136):



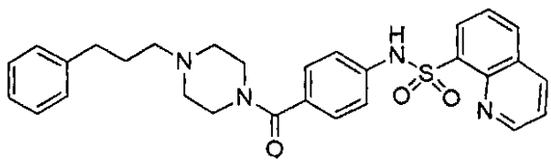
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.52 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 3.70-3.98 (m, 8H), 6.58-6.64 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H); Pureza de HPLC: 92.62%; LCMS: 547 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3,4-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-137):



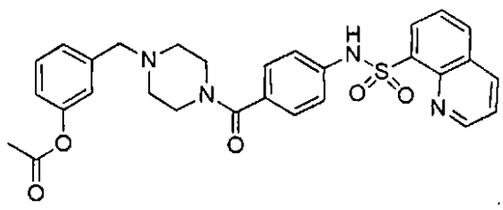
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.20 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.42 (br s, 4H), 3.81 (s, 2H), 6.96-7.20 (m, 7H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 96.74%; LCMS: 515 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-138):



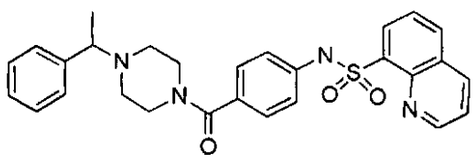
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.70 (t, 2H), 2.24 (br s, 4H), 2.48-2.60 (m, 4H), 3.44 (br s, 4H), 7.18-7.24 (m, 8H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.22%; LCMS: 515 (*M*$^+$*+1*).

Acetato de 3-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-139):



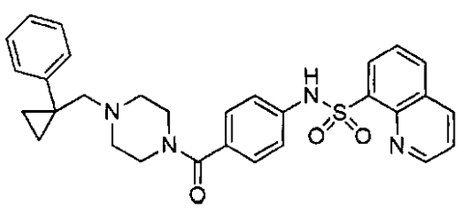
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.24 (s, 4H), 2.30 (br s, 2H), 3.40 (br s, 4H), 3.52 (s, 2H), 7.01-7.21 (m, 6H), 7.38 (t, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.39%; LCMS: 545 (M^++1).

N-(4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-140):



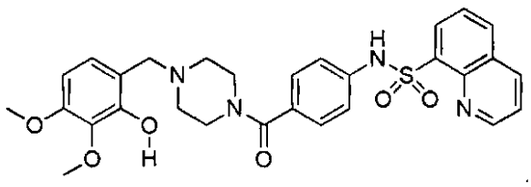
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.22 (d, 3H), 2.20 (br s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 7.04 (s, 3H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.66-7.74 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.27%; LCMS: 501 (M^++1).

N-(4-(4-((1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-141):



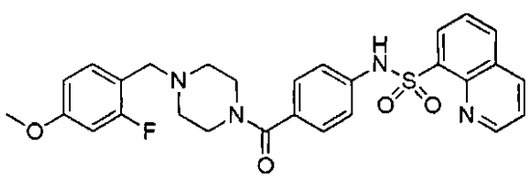
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.03 (d, 4H), 2.38 (br s, 2H), 2.61 (s, 2H), 3.50 (br s, 4H), 7.19 (s, 4H), 7.25 (t, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.12 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.05%; LCMS: 527 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-142):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (brs, 4H), 3.06 (br s, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (dd, 4H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.48 (d, 3H), 8.53 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.42 (br s,1H), 9.61 (s, 1H), 10.51 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.10%; LCMS: 563 (*M$^+$+1*).

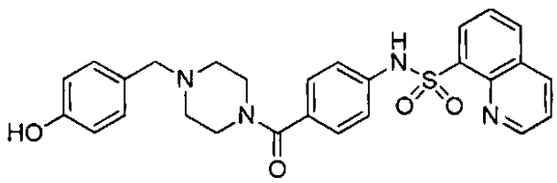
N-(4-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-143):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.44 (br s, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.28%; LCMS: 435 (*M$^+$+1*).

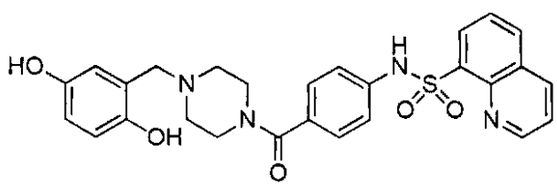
N-(4-(4-(4-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-

sulfamida (VIII-144):



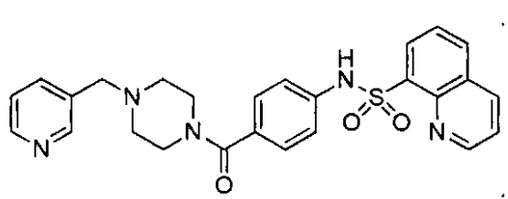
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.42 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.18-7.24 (m, 5H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.40 (d, 2H), 9.10 (s, 1H); Pureza de HPLC: 92.29%; LCMS: 503 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(2,5-dihidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-145):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.38 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.45-6.59 (m, 3H), 7.04-7.18 (m, 4H), 7.65-7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.19%; LCMS: 519 (*M$^+$+1*).

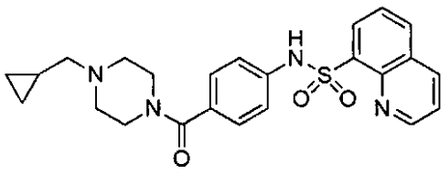
N-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-146):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.25 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.06-7.18 (s, 3H), 7.35-7.40 (m, 1H),

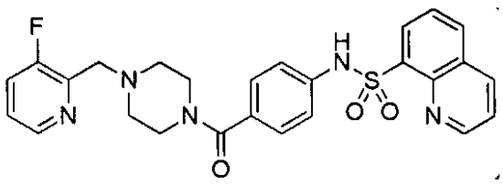
7.77 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.40-8.56 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.48%; LCMS: 488 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-147):



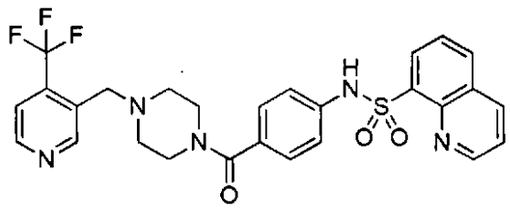
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 0.03 (s, 2H), 0.43 (s, 2H), 0.78-0.84 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.39 (br s, 4H), 3.25 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.98%; LCMS: 451 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-148):



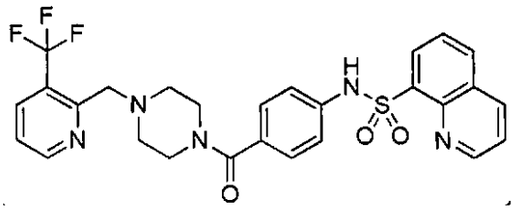
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.21 (br s, 2H), 3.46 (br s, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.06-7.11 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.83%; LCMS: 506 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-149):



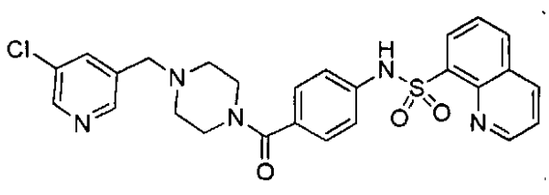
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.06-7.17 (m, 3H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.86%; LCMS: 556 (M^++1).

N-(4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-150):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.21 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 3.70 (s, 2H), 7.06-7.11 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.67%; LCMS: 556 (M^++1).

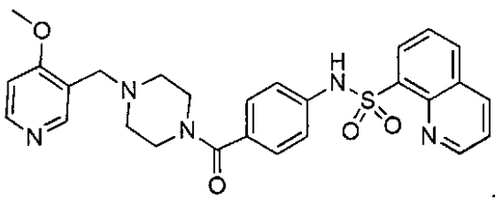
N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-151):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 2.31 (br s, 4H), δ 3.38 (br

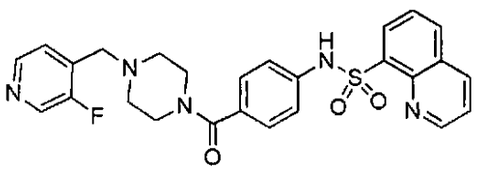
s, 4H), 3.72 (s, 2H), 6.91-7.06 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.0-8.3 (m, 4H), 9.18 (s, 1H); HPLC: 98.2%; LCMS: 523.2 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-152):



^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.51 (br s, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.21-7.81 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.2%; LCMS: 518.1 ($M^+ + 1$).

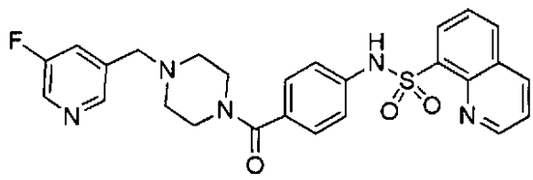
N-(4-(4-((3-fluoropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-153):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.64 (m, 2H), 7.0-7.6 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.0 -7.6 (m, 2H), 8.56 (m, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.5% LCMS: 506.1 ($M^+ + 1$).

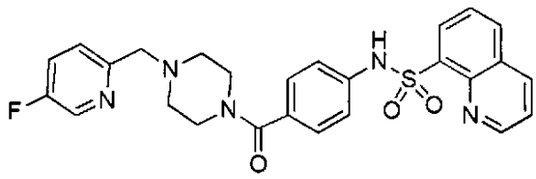
N-(4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-

carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-154):



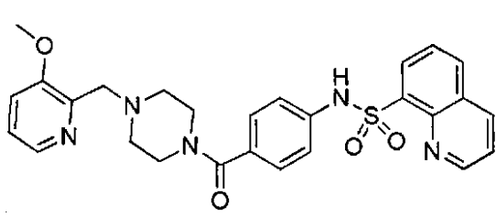
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$) δ: 2.38 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 7.0-7.6 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.0 - 7.6 (d, 2H), 8.56 (d, 2H), 9.18 (m, 1H), 10.3 (m, 1H); Pureza de HPLC: 98.5%; LCMS: 506.1 (M$^+$+ *1*).

N-(4-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-155):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd$_6$) δ: 2.38 (s, 4H), 3.32 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.8 (s, 2H), 7.0-7.6 (m, 6H), 7.40 (m, 2H), 7.0 -7.6 (d, 2H), 8.56 (d, 2H), 9.18 (m, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS: 506.1 (M$^+$+*1*).

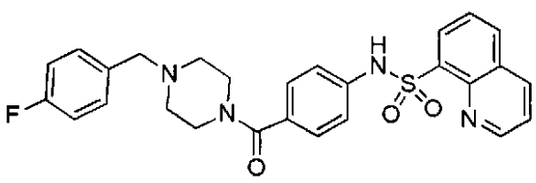
N-(4-(4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-156):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 2.38 (s, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.8 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.0-7.7 (m, 8H), 8.0-8.51 (m, 4H), 9.12 (m, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.3%; LCMS: 518.3

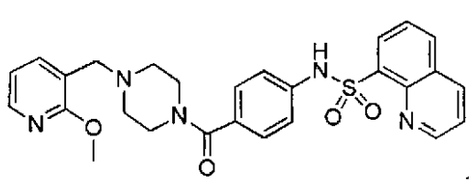
(M^++*1*).

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-157):



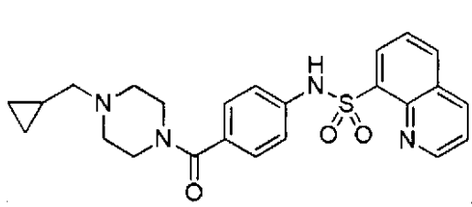
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.41 (br s, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.3-3.8 (m, 2H), 7.05-7.71 (m, 8H), 8.22-8.62 (m, 5H), 9.12 (m, 1H), 10.4 (s,1H); Pureza de HPLC: 99.3%; LCMS: 505.2 (M^++ *1*).

N-(4-(4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-158):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.41 (br s, 4H), 3.21 (s, 4H), 3.3-3.8 (br s, 2H), 7.05-7.72 (m, 10H), 8.22-8.61 (m, 3H), 9.12 (m, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.6%; LCMS: 505.2(M^++*1*).

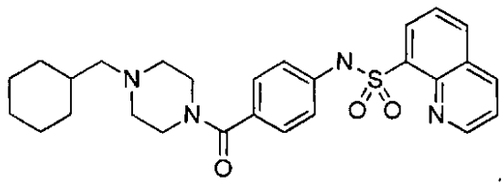
N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-159):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.04-0.45 (m, 2H), 0.61-

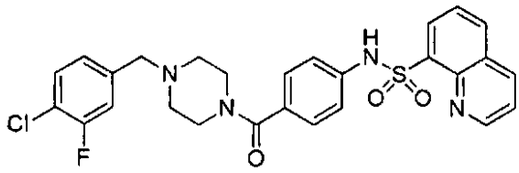
0.66 (m, 2H), 1.4-1.6 (m, 1H), 2.21-2.38 (m, 4H), 2.61 (d, 2H), 3.31-3.61 (br s, 4H), 6.94-7.06 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.6%; LCMS: 451.3 (M^++1).

N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-160):



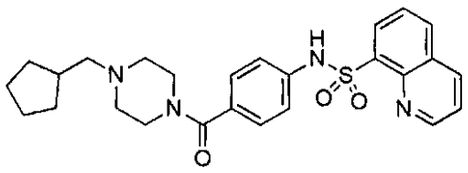
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0.8 (m, 2H), 1.2 (m, 4H), 1.4 (s, 1H), 1.7 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.62 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 7.0-7.4 (m, 4H), 7.5-7.7 (m, 2H), 8.3-8.6 (m, 3 H), 9.1 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.3%; MS: 493.3(M^++1).

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-161):



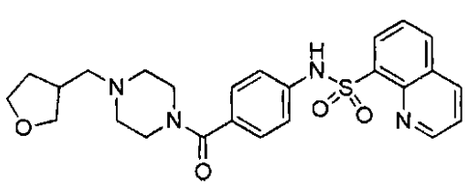
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.22-2.41 (m, 4H), 3.21-3.81 (m, 6H), 7.02-7.51 (m, 7H), 7.61-7.72 (m, 2H), 8.31-8.62 (m, 3H), 9.12 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.8%; LCMS: 539.0 (M^++ 1).

N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-162):



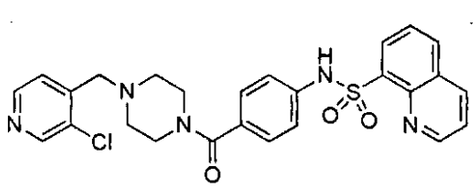
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.10 (sexteto, 2H), 1.40-1.53 (m, 4H), 1.60 (br s, 2H), 1.99 (pentato, 1H), 2.20 (d, 4H), 2.43 (br s, 2H), 3.32 (br s, 4H), 7.10 (t, 4H), 7.62-7.69 (m, 5H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.28 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.26%; LCMS: 479 (M^++1).

N-(4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-163):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (sexteto, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 3.42-3.52 (m, 4H), 3.61-3.75 (m, 4H), 3.80-4.05 (m, 2H), 7.04-7.14 (m, 4H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.10 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.26%; LCMS: 479 (M^++1).

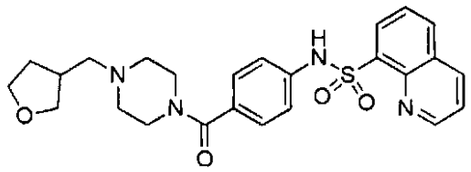
N-(4-(4-((3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-164):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.37 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.10 (q, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.46-8.52 (m, 2H), 8.58 (s, 1H),

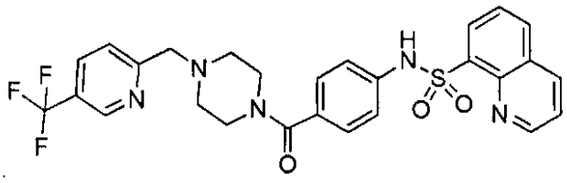
9.10 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.59%.; LCMS: 522 (*M*$^+$).

N-(4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-165):



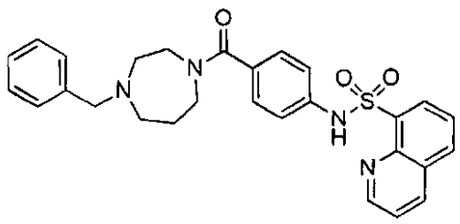
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ 1.62 (sexteto, 1H), 1.72-1.92 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 4H), 3.62-3.75 (m, 4H), 3.82-4.05 (m, 2H), 7.04-7.14 (m, 4H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS: 479 (M$^+$+*1*).

N-(4-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-166):



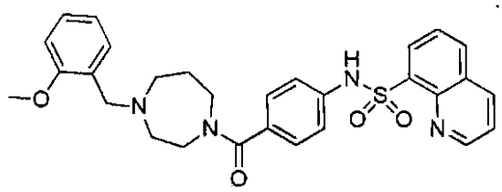
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.7-4.0 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.50-7.62 (m, 4H), 8.0-8.3 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.59%; LCMS: 522 (*M*$^+$).

N-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-167):



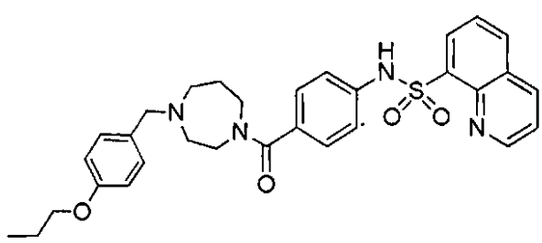
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.72 (dd, 2H), 2.41-2.72 (m, 2H), 3.22-3.42 (m, 4H), 3.5-3.7 (m, 4H), 7.0-7.4 (m, 5H), 7.5-7.8 (m, 4H), 8.0-8.6 (m, 3H), 9.1 (d, 1H), 10.4 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.59%; LCMS: 501.2 (M^++1).

N-(4-(4-(2-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-168):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.06 (br s, 2H), 2.42 (br s, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.72 (br s, 3H), 3.80 (d, 2H), 6.82-6.97 (m, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.22-7.39 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (m, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.10%; LCMS: 531 (M^++1).

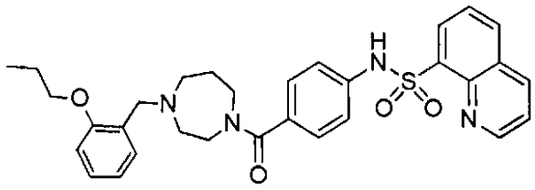
N-(4-(4-(4-propoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-169):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (t, 3H), 1.80 (q, 2H), 2.06 (br s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.99 (t, 4H), 4.35 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.74%; LCMS:

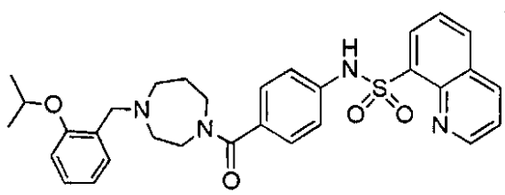
559 (M^++1).

N-(4-(4-(2-propoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-170):



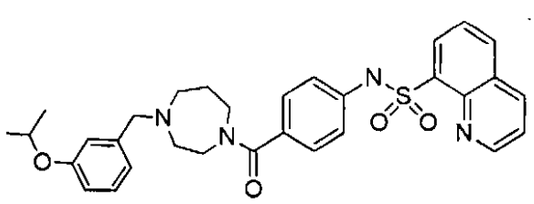
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (t, 3H), 1.84 (br s, 2H), 2.16 (br s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 4.08 (br s, 2H), 4.25 (br d, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.44 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.74%; LCMS: 559 (M^++1).

N-(4-(4-(2-isopropoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-171):



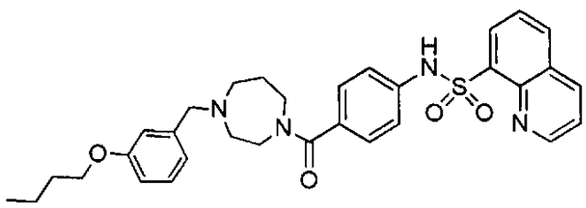
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.38 (s, 6H), 2.16 (br s, 2H), 3.55 (br s, 3H), 4.18 (br d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.44 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); LCMS: 559 (M^++1); Pureza de HPLC: 98.99%.

N-(4-(4-(3-isopropoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-172):



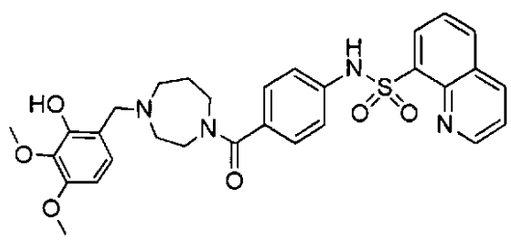
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.38 (d, 6H), 1.4 (m, 1H), 2.08 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.56 (br s, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.40 (t, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.43 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.68%; LCMS: 559 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(3-butoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-173):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.01 (t, 3H), 1.50 (sexteto, 2H), 1.79 (pentato, 2H), 2.06 (br s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 3.6-3.9 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.75%; LCMS: 573 (*M$^+$+1*).

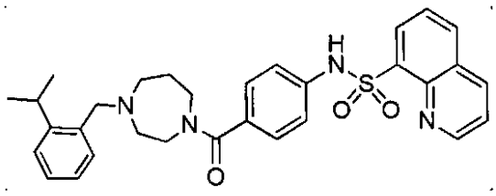
N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-174):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.18 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.56 (br s, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.18 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.61 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.19-7.27 (m,

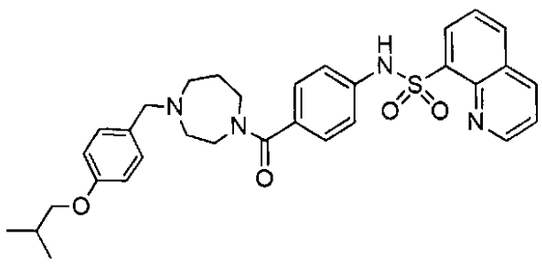
2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.61%; LCMS: 577 (M^++*1*).

N-(4-(4-(2-isopropilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-175):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.22 (d, 6H), 2.05 (br s, 1H), 3.56 (br s, 8H), 4.50 (s, 4H), 7.20-7.39 (m, 5H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.64-7.69 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.73%; LCMS: 543 (M^++*1*).

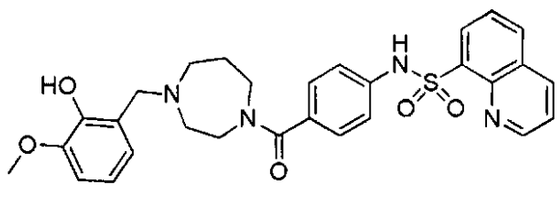
N-(4-(4-(4-isobutoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-176):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.04 (d, 6H), 2.02-2.17 (m, 3H), 3.15 (br d, 2H), 3.56 (br d, 4H), 3.79 (d, 2H), 4.20 (br d, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.24 (t, 3H), 7.41(d, 2H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.56%; LCMS: 573 (M^++*1*).

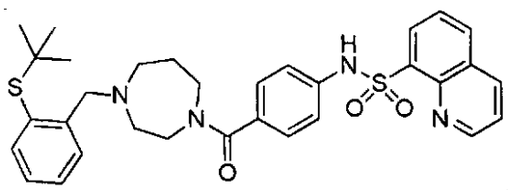
N-(4-(4-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-177):

000302



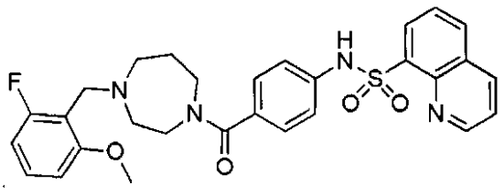
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 4H), 2.70 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 6.63 (d, 3H), 6.80 (br s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.77 (br s. 2H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.72%; LCMS: 547 (M^++1).

N-(4-(4-(2-(terc-butiltio)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-178):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.20 (d, 9H), 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.70 (br s, 1H), 3.25 (br s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 3.83 (d, 2H), 7.10 (d, 3H), 7.20 (br s, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.77 (br s. 4H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 91.52%; LCMS: 589 (M^++1).

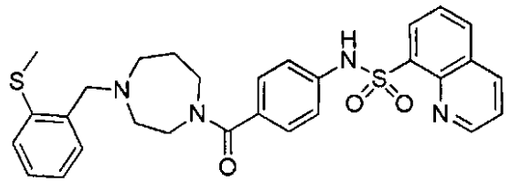
N-(4-(4-(2-fluoro-6-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-179):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 3.10 (br s, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.77-6.87 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.77-7.80 (m. 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.88%;

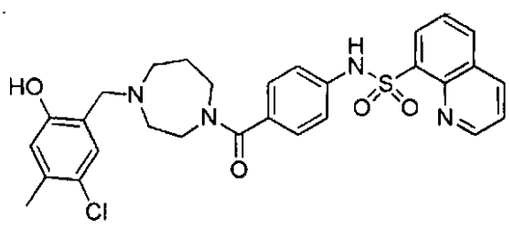
LCMS: 549 (M^++*1*).

N-(4-(4-(2-(metiltio)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-180):



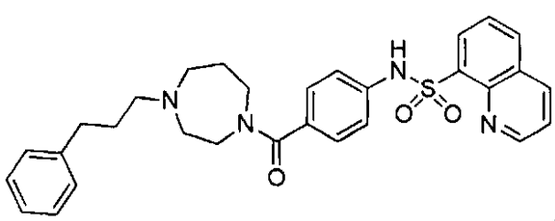
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.38 (d, 4H), 2.60 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.6(s, 3H), 7.00-7.18 (m, 5H), 7.24 (d, 2H), 7.77-7.80 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.77%; LCMS: 547 (M^++*1*).

N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-181):



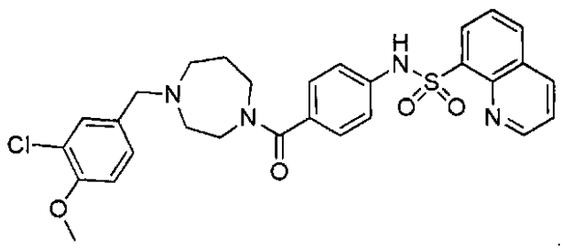
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 3.50-3.78 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.77-7.80 (m. 2H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.85%; LCMS: 565 (M^++ *1*).

N-(4-(4-(3-fenilpropil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-182):



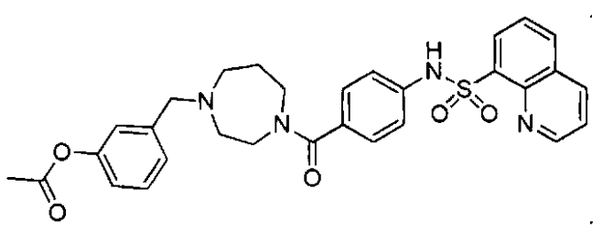
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.32 (m, 2H), 1.61 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H),2.1 (t, 2H), 2.38 (d, 2H), 2.60 (br s, 1H), 3.28 (br s, 3H), 3.58 (br s, 2H), 7.05-7.31 (m, 7H), 7.77-7.80 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.73%; LCMS: 529 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-183):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.01-7.38 (m, 6H), 7.77 (br s. 2H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.50%; LCMS: 565 (*M$^+$+1*).

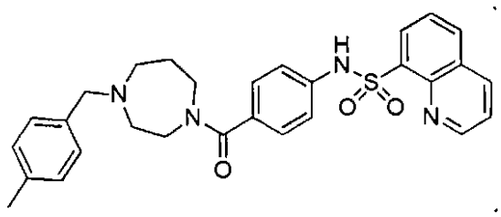
Acetato de 3-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)-1,4-diazepan-1-il)metil)fenilo (VIII-184):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 4H), 2.70 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 6.80 (br s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.77 (br s. 2H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H),

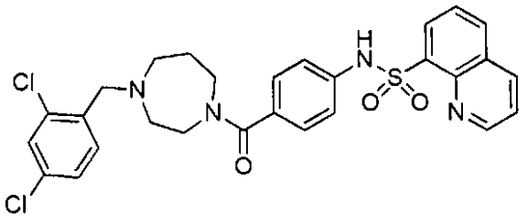
10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.72%; LCMS: 547 (M^++*1*).

N-(4-(4-(4-metilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-185):



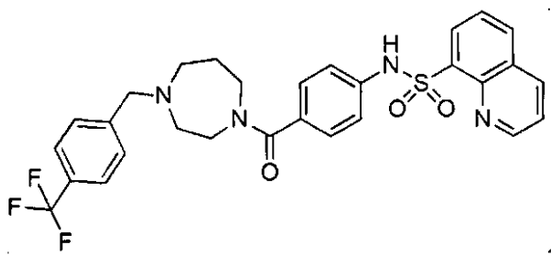
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.39-2.62 (m, 4H), 3.10 (br s, 2H), 3.50 (br s, 4H), 7.01-7.20 (m, 7H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.70%; LCMS: 515 (M^++*1*).

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-186):



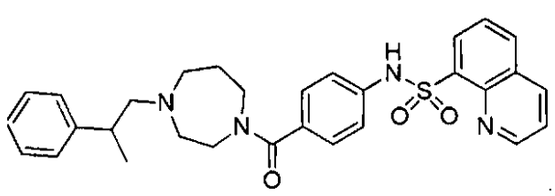
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.50-2.76 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 4H), 3.7-3.9 (m, 4H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.36-7.60 (m, 4H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.76%; LCMS: 569 (M^++*1*).

N-(4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-187):



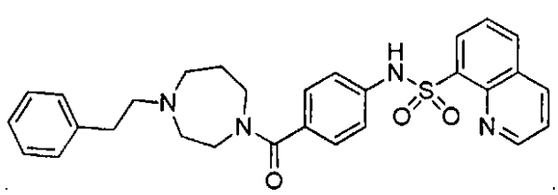
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.10 (br s, 2H), 3.50 (br s, 4H), 3.55-3.9 (m, 2H), 7.10 (s, 4H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); MS: 569 (M^++1); Pureza de HPLC: 99.47%; LCMS: 569 (M^++1).

N-(4-(4-(2-fenilpropil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-188):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.0 (q, 1H), 1.36 (d, 3H), 2.04 (br s, 2H), 3.10 (br s, 2H), 3.44 (br s, 4H), 3.56 (br s, 2H), 4.09 (br s, 2H), 7.10 (s, 4H), 7.24-7.40 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.86%; LCMS: 529 (M^++1).

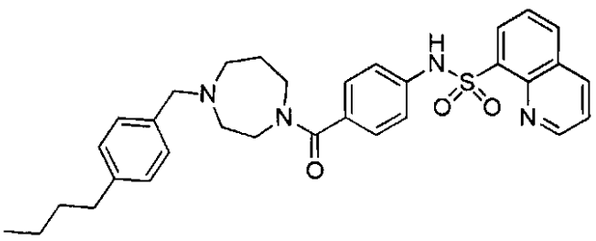
N-(4-(4-fenetil-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-189):



^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.10 (br s, 2H), 3.06 (br s,

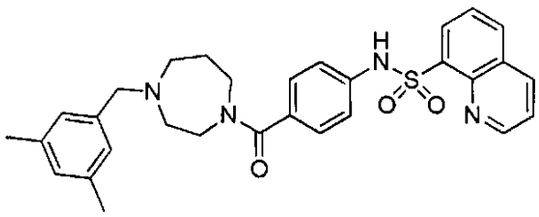
2H), 3.40 (br s, 4H), 3.62 (br s, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.09 (br s, 2H), 7.20-7.39 (m, 8H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.56%; LCMS: 515 (M^++1).

N-(4-(4-(4-butilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-190):



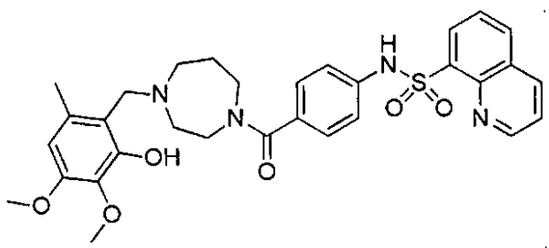
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 0.92 (t, 3H), 1.37 (sexteto, 2H), 1.58 (sexteto, 2H), 2.03 (br s, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.16 (br s, 2H), 3.50 (br s, 4H), 4.19 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 4H), 7.61-7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 9.16 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.72%; LCMS: 557 (M^++1).

N-(4-(4-(3,5-dimetilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-191):



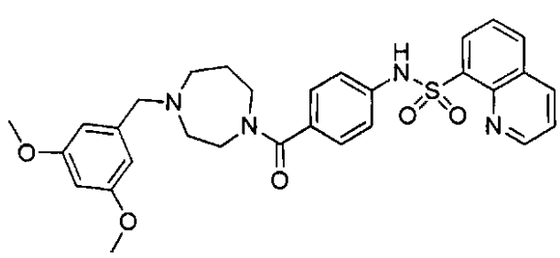
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.01 (br s, 2H), 2.28 (s, 6H), 3.10 (br s, 2H), 3.44 (br s, 4H), 3.18 (br s, 1H), 4.12 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.81%; LCMS: 529 (M^++1).

N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-6-metilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-192):



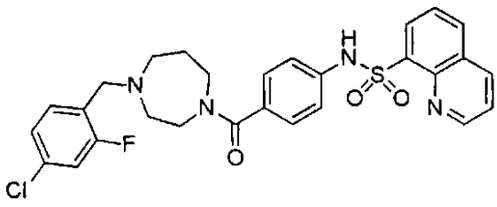
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.12 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.58 (br s, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.85-3.9 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 4.38 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.77%; LCMS: 591 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3,5-dimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-193):



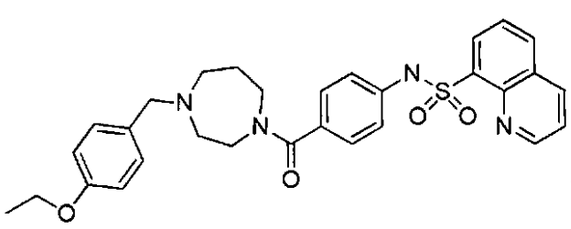
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.02 (br s, 2H), 3.51 (br s, 3H), 3.2-3.7 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 4.28 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.20-7.27 (m, 5H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.85%; LCMS: 561 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-193):



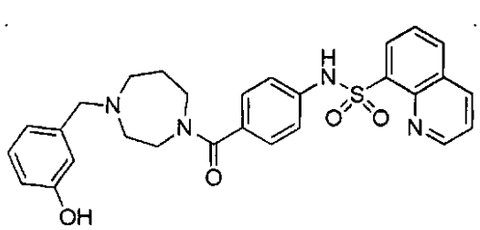
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.03 (br s, 2H), 3.40 (br s, 4H), 3.61 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.99%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-etoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-194):



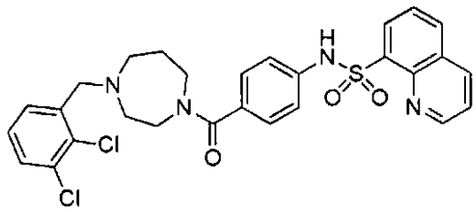
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.39 (t, 3H), 2.03 (br s, 2H), 3.10 (br s, 1H), 3.57 (br s, 5H), 3.71 (br s, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.19 (br s, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.63 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.87%; LCMS: 545.0 (M^++1).

N-(4-(4-(3-hidroxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-195):



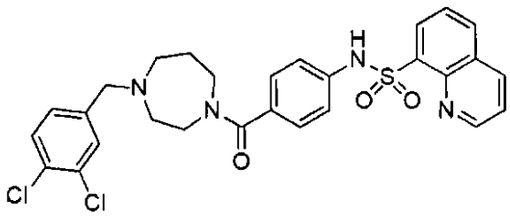
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.02 (br s, 2H), 3.18 (br s, 2H), 3.59 (s, 4H), 4.20 (br s, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.90 (d, 3H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.26%; LCMS: 517.2 (M^++*1*).

N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-196):



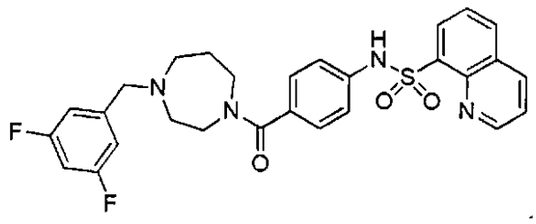
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.12 (br s, 2H), 3.53 (br s, 6H), 3.73 (br s, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.29%; LCMS: 569 (*M$^+$ 1*).

N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-197):



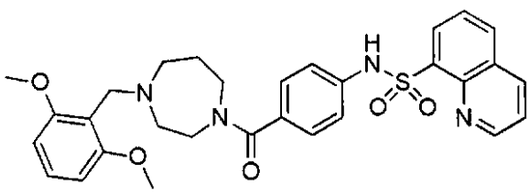
^{1}H NMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 1.60 (br s, 1H), 1.78 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 3.50-3.62 (m, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H), 7.43-7.60 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.76%; LCMS: 569.1 (M^++*1*).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-198):



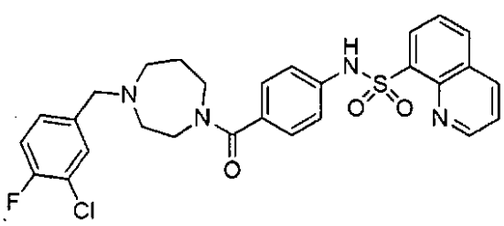
^{1}H NMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1.60 (br s, 1H), 1.78 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 3.23 (br s, 4H), 3.50-3.62 (m, 2H), 6.95-7.20 (m, 6H), 7.74 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.42 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.49%; LCMS: 559.1 (*M$^+$+23*).

N-(4-(4-(2,6-dimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-199):



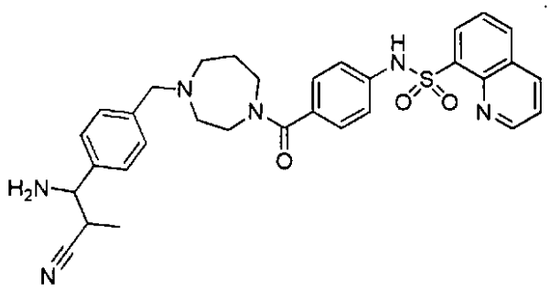
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.60 (br s, 1H), 1.71 (br s, 1H), 2.62 (br s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 7.02-7.21 (m, 4H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 9.18 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.26%; LCMS: 561 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-200):



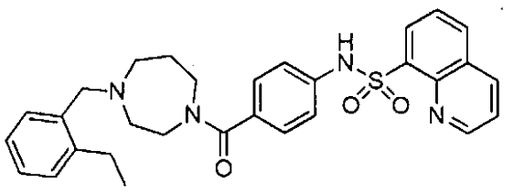
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 3.42 (dd, 6H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.20-7.55 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.54%; LCMS: 561 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(4-(1-amino-2-cianopropil)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-201):



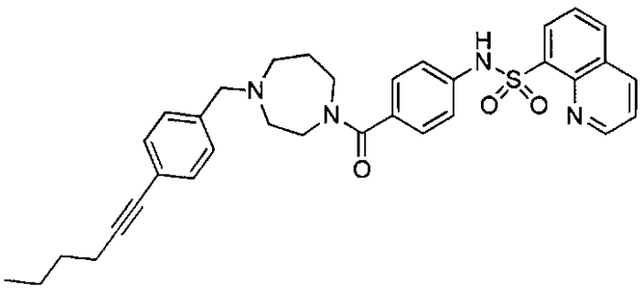
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.7 (s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.23 (br s, 2H), 3.40-3.59 (m, 4H), 3.64 (t, 1H), 6.68 (t, 2H), 7.01-7.18 (m, 5H), 7.70 (br s, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (t, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.64%; LCMS: 605 (*M*$^+$*+23*).

N-(4-(4-(2-etilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-202):



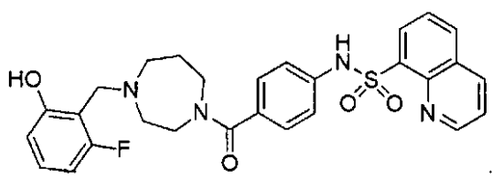
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.0-1.17 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1.59 (br s, 1H), 1.74 (br s, 1H), 2.1 (m, 2H), 2.42-2.75 (m, 5H), 3.2-3.6 (m, 3H), 7.01-7.22 (m, 7H), 7.75 (s, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.16%; LCMS: 529 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-(hex-1-in-1-il)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-203):



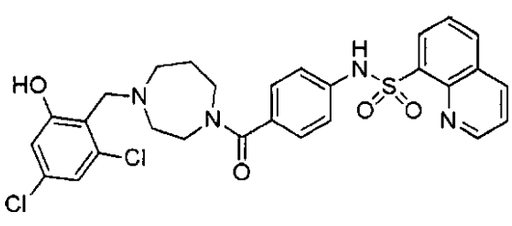
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.92 (t, 3H), 1.40-1.60 (m, 5H), 1.77 (br s, 2H), 3.20 (br s, 4H), 3.50 (br s, 6H), 7.03-7.38 (m, 7H), 7.78 (br s, 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.77%; LCMS: 581 (M^++1).

N-(4-(4-(2-fluoro-6-hidroxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-204):



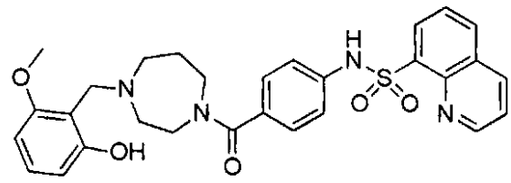
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 2.78 (br s, 1H), 3.20-3.42 (m, 3H), 3.58 (d, 2H), 3.79 (d, 2H), 4.1 (s, 1H), 6.59 (br s, 2H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.71-7.80 (m. 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.78%; LCMS: 535 (M^++1).

N-(4-(4-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-205):



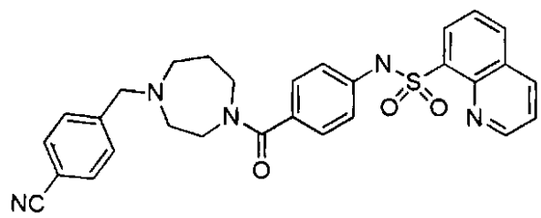
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.58-2.80 (m, 3H), 3.20-3.68 (m, 5H), 3.79 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.71-7.80 (m. 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.58%. LCMS: 585 (*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-(2-hidroxi-6-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-206):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 6.26-6.45 (m, 2H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.71-7.80 (m, 2H), 8.28 (s, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.41 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.89%; LCMS: 547 (M$^+$+*1*).

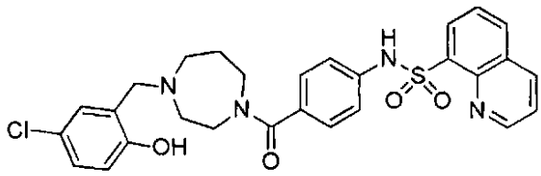
N-(4-(4-(4-cianobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-207):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60 (br s, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 2H), 7.71-7.81 (m. 3H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18

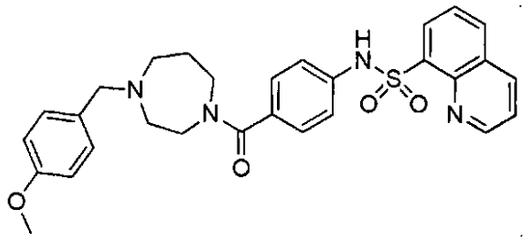
(s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.75%; LCMS: 526.2 (M^++1).

N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-208):



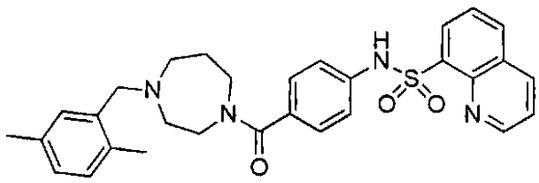
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.60-2.78 (m, 2H), 3.21 (br s, 2H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.50-3.71 (m, 4H), 6.74-6.80 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 5H), 7.71-7.80 (m. 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.40%; LCMS: 551.1 (M^+).

N-(4-(4-(4-metoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-208):



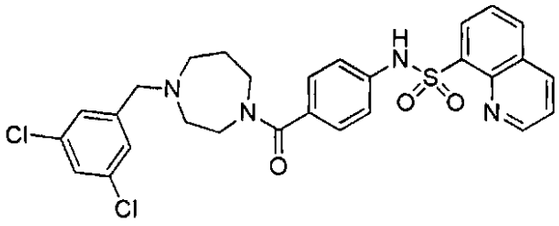
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 3.21 (br s, 2H), 3.42-3.58 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.71-7.79 (m. 2H), 8.28 (br s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.04%; LCMS: 531 (M^++1).

N-(4-(4-(2,5-dimetilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-209):



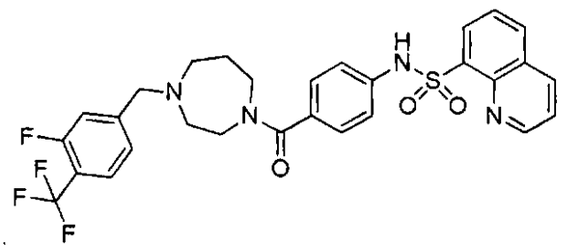
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.60 (br s, 2H), 3.20-3.60 (m, 2H), 6.90-7.20 (m, 5H), 7.71-7.80 (m. 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.86%; LCMS: 529 (M^++*1*).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-210):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 3.20-3.60 (br s, 2H), 3.8-3.9 (m, 4H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.71-7.80 (m. 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.29%; LCMS: 569 (M^+-*1*).

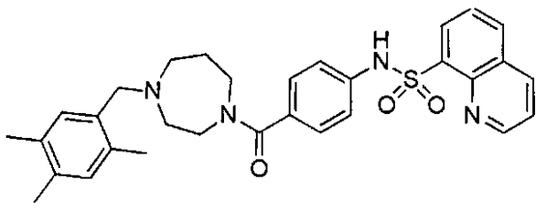
N-(4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-211):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.61 (br s, 1H), 1.77 (br s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.20 (br s, 2H), 3.59

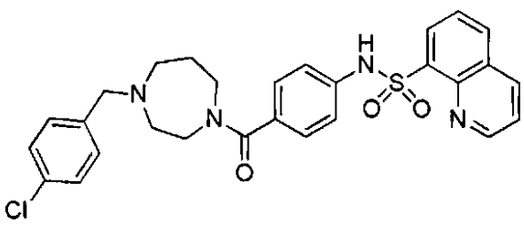
(br s, 2H), 3.58 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.25-7.42 (m, 2H), 7.71-7.80 (m. 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.71%; LCMS: 587 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(2,4,5-trimetilbencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-212):



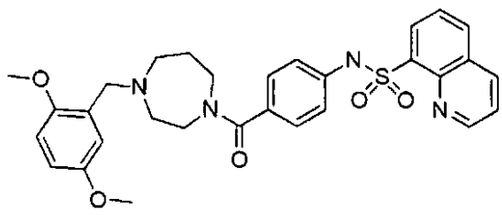
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.10 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.24 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.59 (br s, 2H), 3.58 (d, 2H), 6.80-6.99 (m, 2H), 7.04-7.18 (m, 2H), 7.71-7.80 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.80%; LCMS: 543 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(4-clorobencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-213):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.59 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.08-7.17 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 4H), 7.68-7.75 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.45%; LCMS: 535.1 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(2,5-dimetoxibencil)-1,4-diazepan-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (VIII-214):



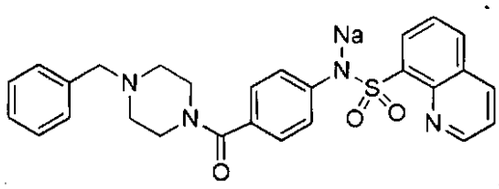
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.63 (br s, 1H), 1.78 (br s, 1H), 2.2 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 3.48-3.66 (m, 4H), 3.7-3.86 (s, 6H), 6.71- 6.81 (m, 1H), 6.82-6.99 (m, 2H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.43%; LCMS: 561 (M^++*1*).

Síntesis de Sales Correspondientes:

Procedimiento General para elaborar sales:

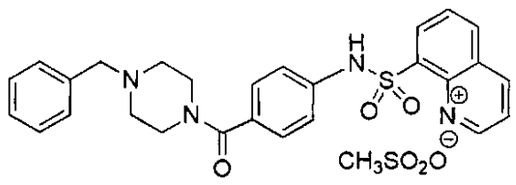
A una solución de N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (0.25 mmol) en metanol (5 ml), se agregó hidróxido de sodio/ácido metansulfónico (0.25 mmol, 1.0 eq) y la mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se removió bajo presión reducida y se azeotropió con pentano para obtener las sales como sólido amarillo pálido.

(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)(quinolin-8-ilsulfonil)amida de sodio (VIII-215):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.06 (t, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LCMS: 508.5 (M^+ + *23*).

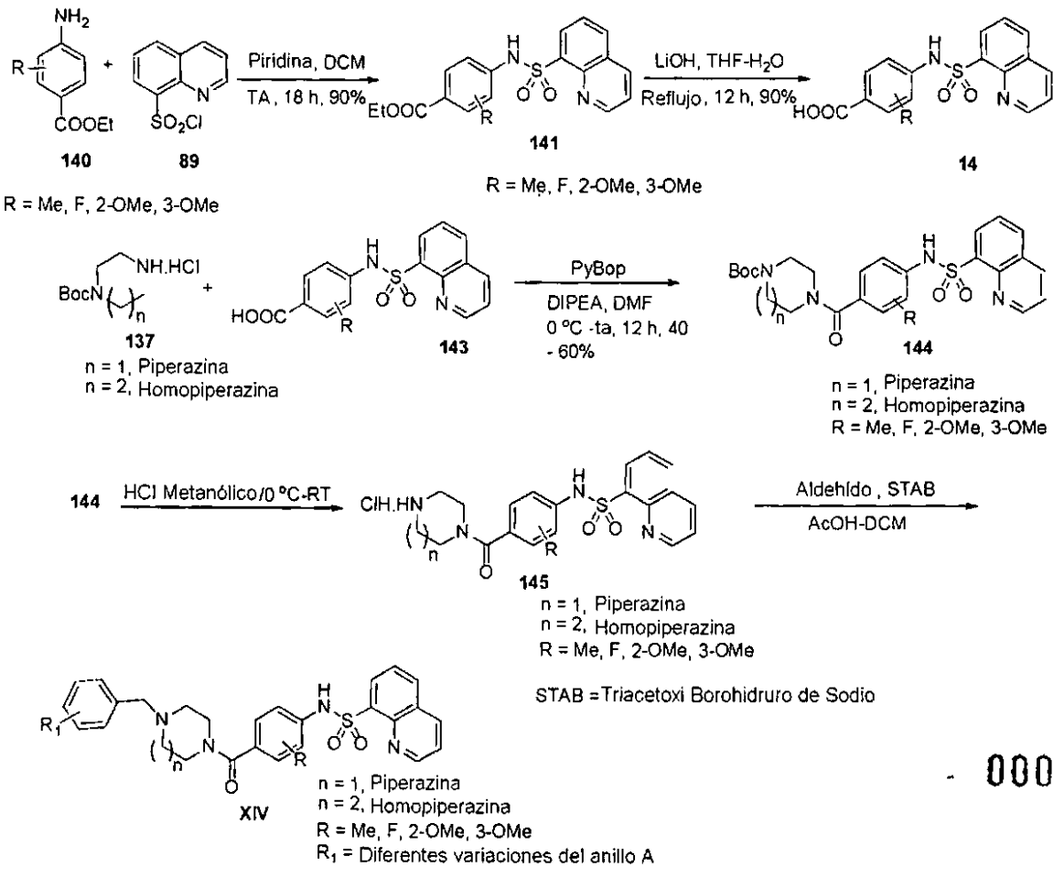
Metansulfonato de 8-(N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)sulfamoil)quinolin-1-io (VIII-216):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.38 (br d, 4H), 3.31 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.06 (t, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LCMS: 487.0 (*M$^+$ +1*).

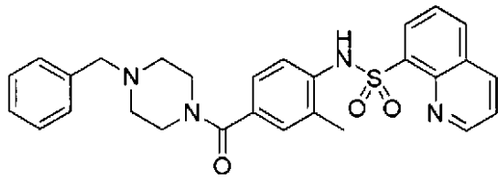
Síntesis de Derivados de Bencilo a Base de Piperazina con Anillos de Fenilo sustituidos con 3-metilo, 2-metilo, 3-fluoro, 3-cloro, 3-metoxi y 2-metoxi

Esquema de Reacción 22



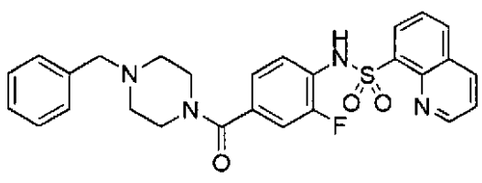
La síntesis de los compuestos **140-145** y compuesto de fórmula **(XIV)** se llevó a cabo partiendo de anilina 140 (0.25 mmol) siguiendo el procedimiento similar como se mencionó en el Esquema de Reacción 21 para compuestos de fórmula (**VIII**) con etapas clave respectivas tal como formación de sulfamida, hidrólisis de éster, formación de enlace de amida y aminación reductiva.

N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-1):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.22 (s, 3H), 2.65 (br s, 4H), 3.50 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.48 (q, 2H), 7.60-7.68 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.75%; LCMS: 501 (*M*$^+$*+1*).

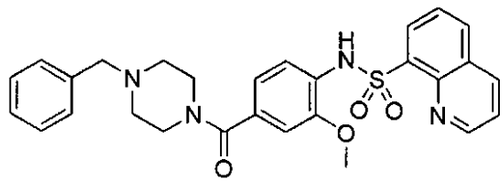
N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-2):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.62 (br s, 4H), 3.80 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.80 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.86%;

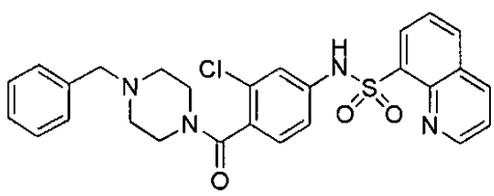
LCMS: 505 (M^++1).

N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-3):



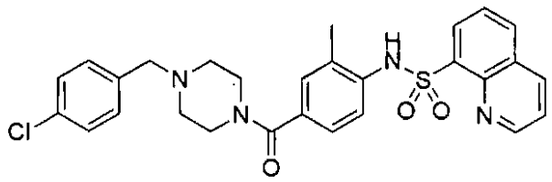
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.46 (br s, 4H), 3.50 (br s, 4H), 3.66 (s, 3H), 4.20 (br s, 2H), 6.40 (br s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.99%; LCMS: 517 (M^++1).

N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-3-clorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-4):



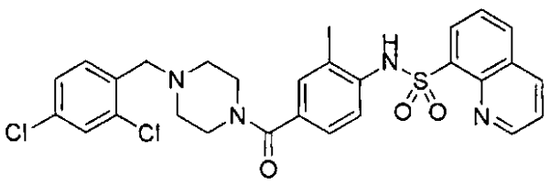
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.16 (q, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.49 (s, 4H), 7.64-7.73 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.42 (t, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 96.62% LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-5):



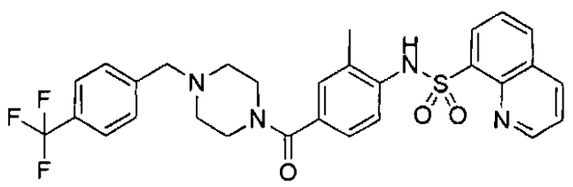
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.97%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-6):



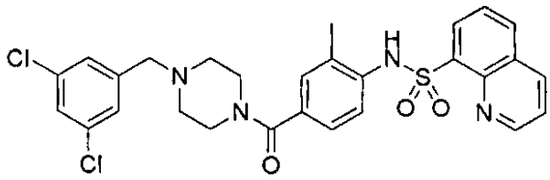
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.97%; LCMS: 569 (M^+).

N-(2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-7):



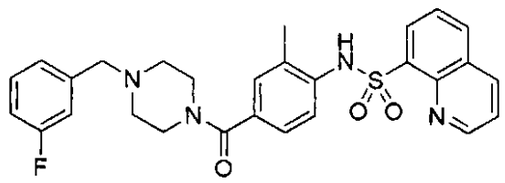
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.53 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.62-7.77 (m, 4H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 96.00%; LCMS: 569 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-8):



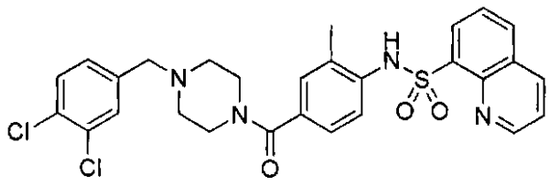
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.46 (s, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.45%; LCMS: 569 (*M*$^+$)

N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-9):



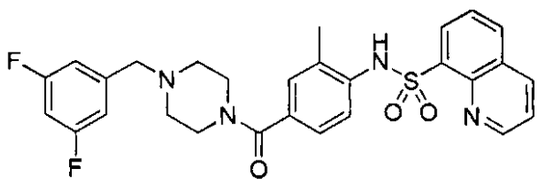
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.47 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.99-7.16 (m, 4H), 7.25-7.34 (m, 1H) 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.71%; LCMS: 519 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-10):



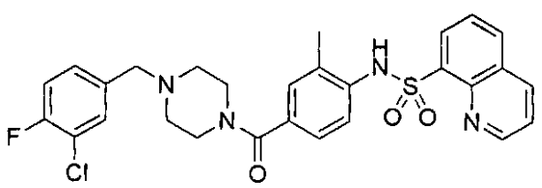
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.45 (s, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.25 (d, 1H) 7.58 (t, 2H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.90%; LCMS: 569 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-11):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.45 (s, 4H), 3.52 (s, 2H), 6.97-7.10 (m, 5H), 7.62-7.77 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.84%; LCMS: 536 (*M^++23*).

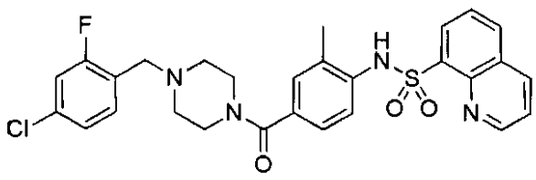
N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-12):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s,

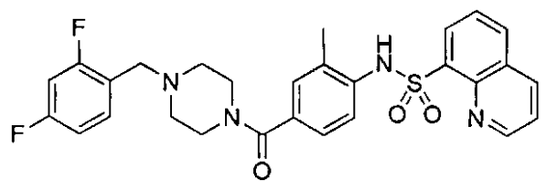
4H), 3.43 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.61%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-13):



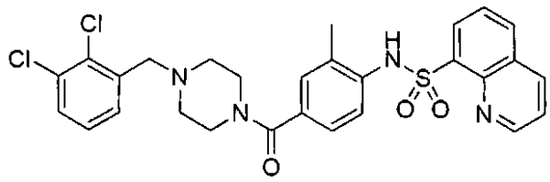
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.45 (s, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.23%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-14):



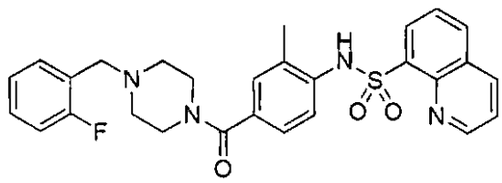
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.45 (s, 4H), 6.97-7.06 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.12%; LCMS: 537 (M^++1).

N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-15):



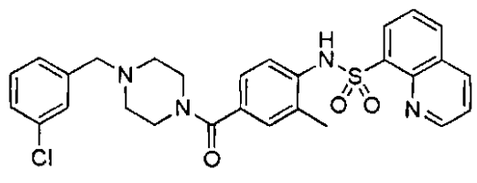
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.37 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (t, 1H) 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.43%; LCMS: 569 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-16):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 3.25 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 2H) 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.71%; LCMS: 519 (*M*$^+$*+1*).

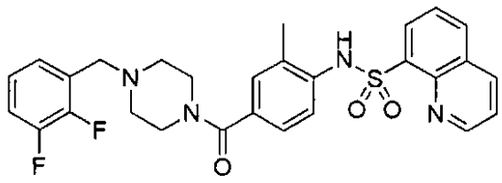
N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-17):



- 000327

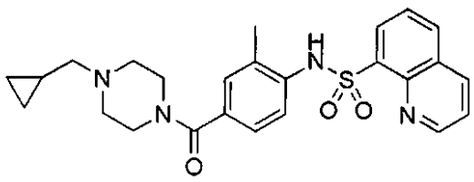
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.37 (br s, 4H), 3.44 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.25%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-18):



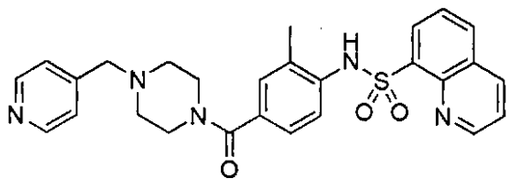
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.46 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.79%; LCMS: 537 (M^++1).

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-19):



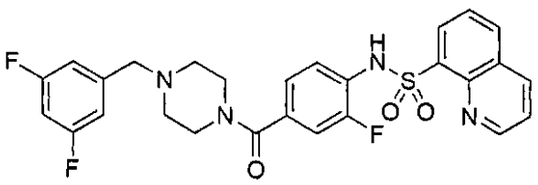
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.03-0.05 (m, 2H), 0.30-0.31 (m, 2H), 0.45-0.47 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.17 (d, 2H), 2.25 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.63-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.31%; LCMS: 465 (M^++1).

N-(2-metil-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-20):



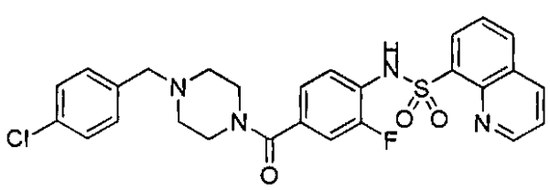
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 4H), 3.46 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.63-7.77 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 94.88%; LCMS: 502 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-21):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.52 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.01-7.18 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.71-7.82 (m, 3H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.93%; LCMS: 541 (*M*$^+$*+1*).

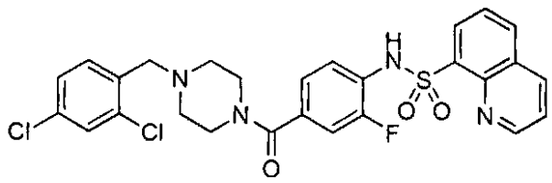
N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-22):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.28 (br

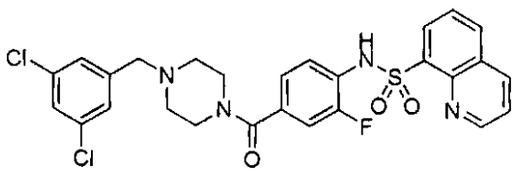
s, 4H), 3.55 (br s, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.71-7.80 (m, 3H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.58%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-23):



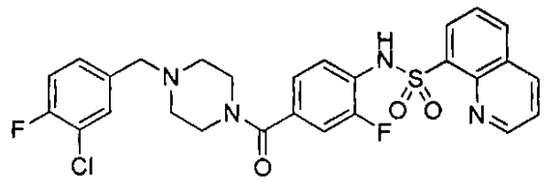
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 3H), 3.46 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.58%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-24):



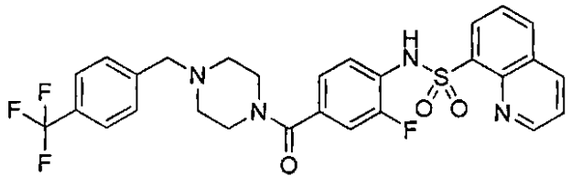
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.28 (br s, 4H), 3.55 (br s, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.63%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-25):



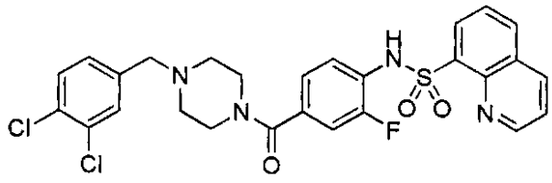
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 3H), 3.28 (br s, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.71-7.80 (m, 2H), 8.30 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.66%; LCMS: 557 (M^+).

N-(2-fluoro-4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-26):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.46 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.63-7.78 (m, 4H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.96%; LCMS: 573 (M^++1).

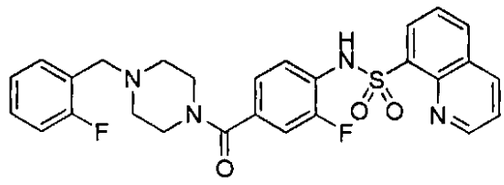
N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-27):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 3H), 3.28 (br s, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.58 (t, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H),

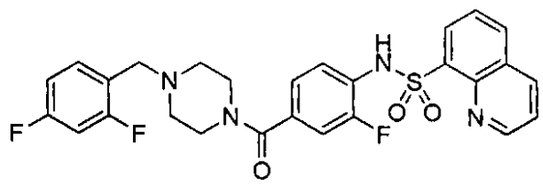
9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.23%; LCMS: 573 (M^+).

N-(2-fluoro-4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-28):



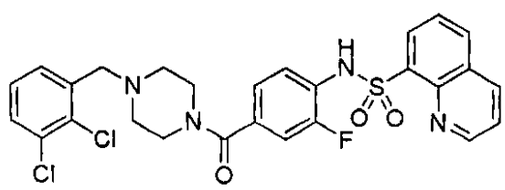
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.48 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.05-7.20 (m, 3H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.54%; LCMS: 523 (M^++1).

N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-29):



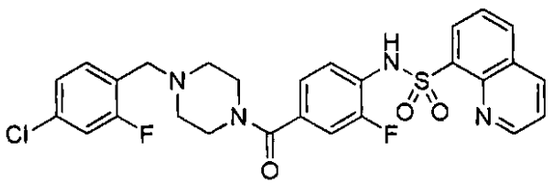
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.44 (q, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.52%; LCMS: 541 (M^++1).

N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-30):



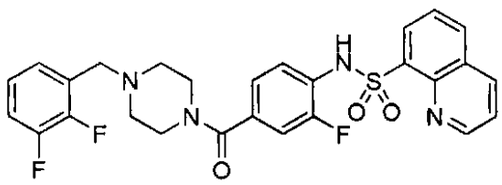
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.43%; LCMS: 573 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-31):



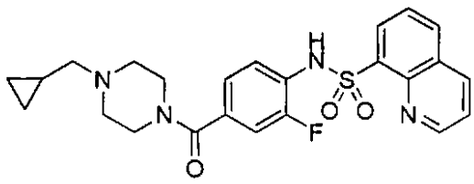
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 3H), 3.22 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.10 (t, 2H), 7.23-7.46 (m, 4H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.89%; LCMS: 557 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-32):



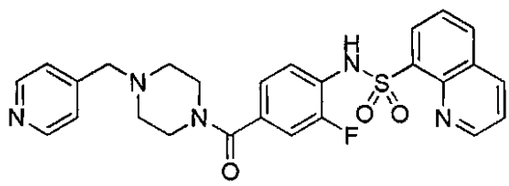
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 3H), 3.26 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 7.03-7.25 (m, 4H), 7.38 (t, 2H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.04%; LCMS: 541 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-33):



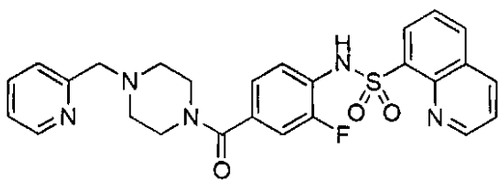
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.03-0.035 (m, 2H), 0.64-0.66 (m, 2H), 0.81-0.83 (m, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H), 3.52 (br s, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.67%; LCMS: 469 (*M$^+$+1*).

N-(2-fluoro-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-34):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.48 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.12 (t, 2H), 7.38 (s, 3H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.32 (t, 2H), 8.57 (d, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.70%; LCMS: 506 (*M$^+$+1*).

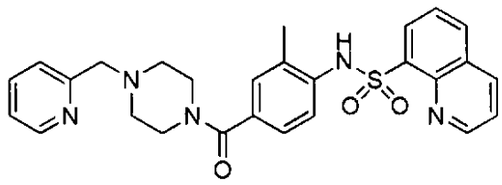
N-(2-fluoro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-35):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.38 (br s, 4H), 3.22 (br

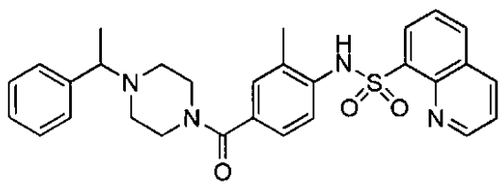
s, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.22-7.38 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 8.32 (t, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.74%; LCMS: 506 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-36):



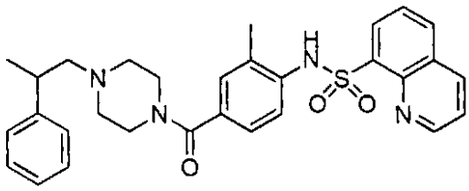
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.01 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 3.52 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.64-7.78 (m, 4H), 8.25 (dd, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.08 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.36%; LCMS: 502 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-metil-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-37):



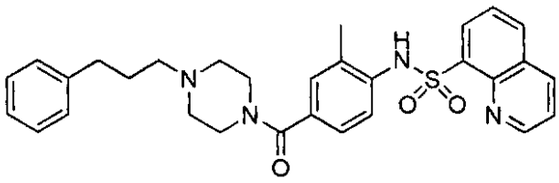
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.21 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.18-2.40 (m, 4H), 3.42 (br s, 4H), 3.46 (q, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.64-7.78 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.38 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.85%; LCMS: 515 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-metil-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-38):



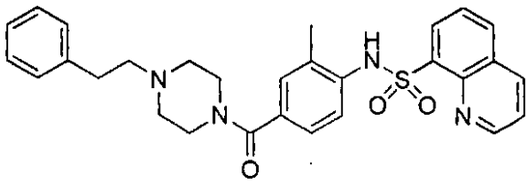
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.15 (d, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.20-2.38 (m, 6H), 3.48 (br s, 4H), 3.85 (q, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.05-7.30 (m, 5H), 7.62-7.76 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 95.95%; LCMS: 529 (*M$^+$+1*).

N-(2-metil-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-39):



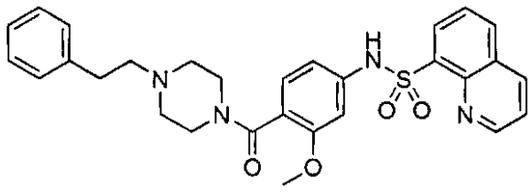
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.62 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.18-2.40 (m, 6H), 2.56 (br s, 2H), 3.43-3.56 (m, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.13-7.28 (m, 5H), 7.64-7.78 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.56 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.98%; LCMS: 529 (*M$^+$+1*).

N-(2-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-40):



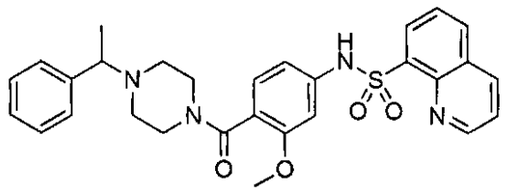
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.01 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.50 (br s, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.38 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H); LCMS: 515 (M^++1); Pureza de HPLC: 97.07%.

N-(3-metoxi-4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-41):



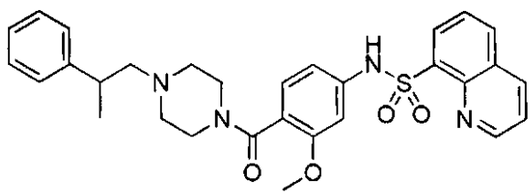
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.21-2.58 (m, 6H), 2.73-2.79 (m, 2H), 3.18 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (s, 2H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.42%; LCMS: 531 (*M$^+$+1*).

N-(3-metoxi-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-42):



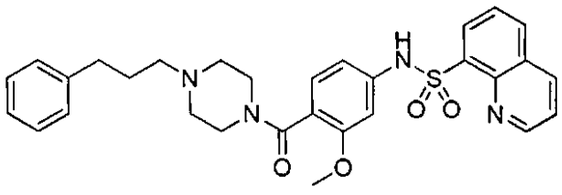
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34 (d, 3H), 2.15-2.40 (m, 4H), 3.20 (br s, 4H), 3.35 (q, 1H), 3.62 (s, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.00%; LCMS: 531 (*M$^+$+1*).

N-(3-metoxi-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-43):



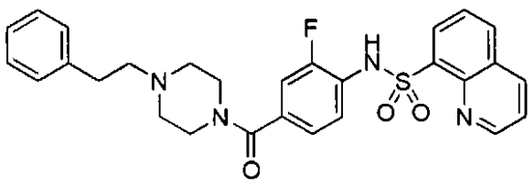
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (d, 3H), 2.12-2.45 (m, 6H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.10 (br s, 4H), 3.62 (s, 3H), 6.37 (d, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.00%; LCMS: 545 (*M$^+$+1*).

N-(3-metoxi-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-44):



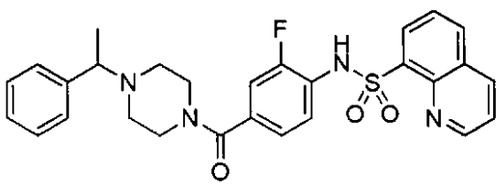
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (pentato, 2H), 2.20 (br s, 2H), 2.35 (t, 4H), 2.60 (t, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.10-7.28 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.00%; LCMS: 545 (*M$^+$+1*).

N-(2-fluoro-4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-45):



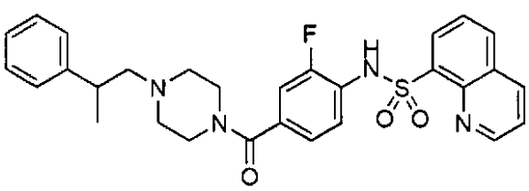
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.44 (m, 4H), 2.59 (br s, 2H), 2.76 (d, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.81 (br s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 96.00%; LCMS: 519 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-fluoro-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-46):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (d, 3H), 2.38 (br s, 4H), 3.36 (q, 3H), 3.58 (br s, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18-7.30 (d, 5H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.00%; LCMS: 519 (*M*$^+$*+*).

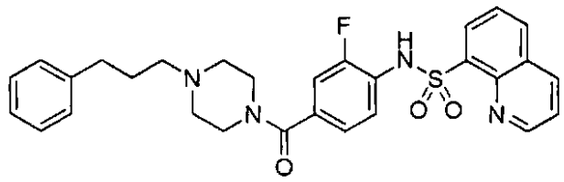
N-(2-fluoro-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-47):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (d, 3H), 2.20-2.55 (m, 6H), 2.84 (m, 1H), 3.35 (br s, 2H), 3.58 (br s, 2H), 6.82 (d,

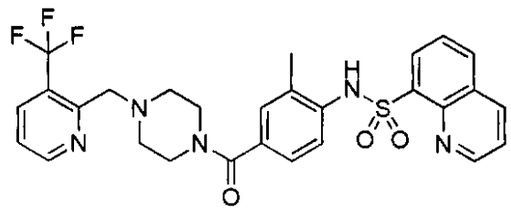
1H), 7.01 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.70 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.80 (br s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.00%; LCMS: 533 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-fluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-48):



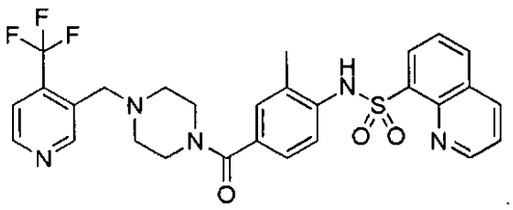
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77 (pentato, 2H), 2.20-2.42 (m, 6H), 2.62 (t, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.60 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.81 (br s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 98.00%; LCMS: 533 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-metil-4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-49):



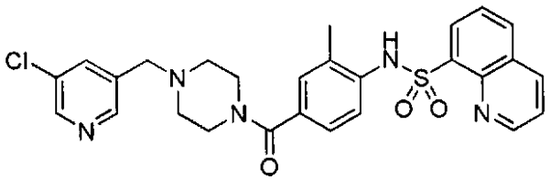
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.14 (br s, 2H), 3.46 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.97%; LCMS: 592 (*M*$^+$*+23*).

N-(2-metil-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-50):



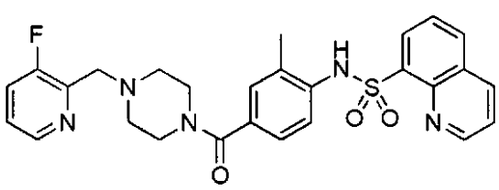
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.46 (br s, 4H), 3.64 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 3H), 8.20-8.30 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 98.71%; LCMS: 570 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-51):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H), 3.51 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.11%; LCMS: 536 (*M*$^+$).

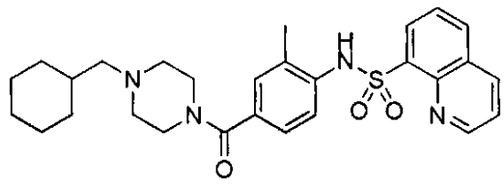
N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-52):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.21 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.97 (s,

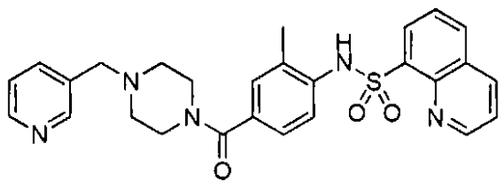
2H), 7.06 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.62-7.77 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.15%; LCMS: 520 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-53):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 0.72-0.90 (m, 2H), 1.05-1.21 (m, 4H), 1.41 (br s, 1H), 1.56-1.74 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.25 (br s, 5H), 3.20 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 94.98%; LCMS: 507 (*M*$^+$*+1*).

N-(2-metil-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-54):

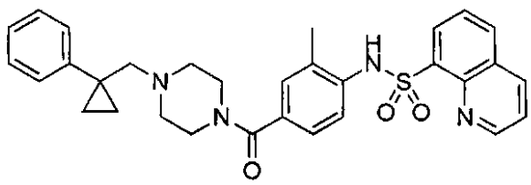


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.42 (s, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.73%; LCMS: 502 (*M*$^+$*+1*).

000342

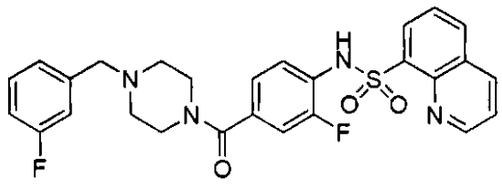
N-(2-metil-4-(4-((1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-

carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-55):



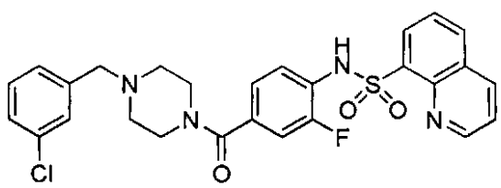
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.65 (s, 2H), 0.78 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.36 (br s, 4H), 2.63 (br s, 2H), 3.41 (br s, 4H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.25 (dd, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.19%; LCMS: 541 (*M$^+$+1*).

N-(2-fluoro-4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-56):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.45 (s, 4H), 3.56 (br s, 4H), 3.66 (s, 2H), 7.06-7.26 (m, 4H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.62-7.79 (m, 3H), 8.21-8.36 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9..85 (s, 1H); Pureza de HPLC: 93.25%; LCMS: 522.57 (*M$^+$*).

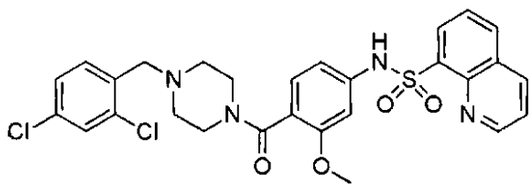
N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-57):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.25 (s, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.47 (s, 2H), 7.01-7.09 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.61-

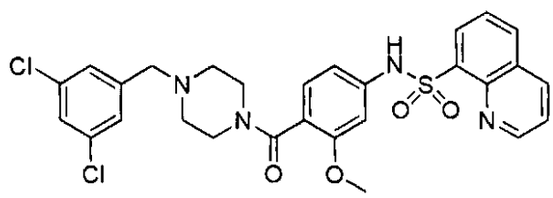
7.78 (m, 2H), 8.21-8.38 (m, 2H), 8.55-8.60 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.9 (s, 1H) Pureza de HPLC: 97.30%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-58):



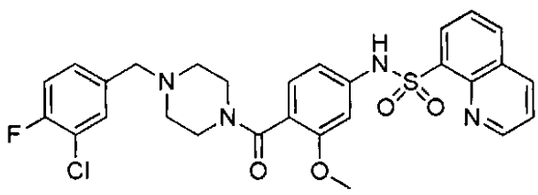
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.20-2.39 (m, 4H), 3.41 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.61-6.81 (m, 3H), 7.36-7.60 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.41-8.58 (m, 2H), 9.18 (s, 1H),10.25(s, 1H); Pureza de HPLC: 98.16%; LCMS: 585.50 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-59):



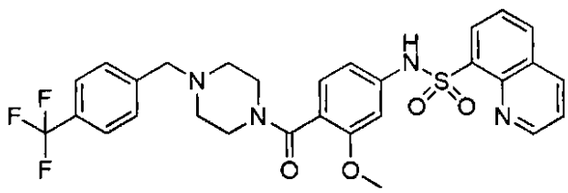
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.20-2.39 (m, 4H), 3.26 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H) 6.61-6.85 (m, 3H), 7.26 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.63-7.78 (m, 2H), 8.20-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.92%; LCMS: 584.1 (M^+).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-60):



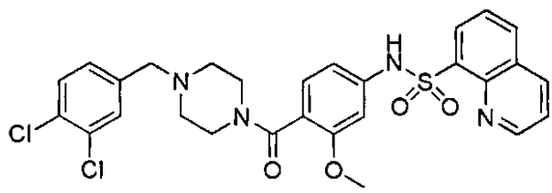
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.20-2.39 (m, 4H), 3.26 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.21-7.55 (m, 3H), 7.62-7.75 (m, 2H), 8.21-8.60(m, 3H), 9.18 (s, 1H),10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.4%; LCMS: 569 (M^+).

N-(3-metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-61):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.20-2.39 (m, 4H), 2.97 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.61-7.78 (m, 4H), 8.21-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.24%; LCMS: 584.6 (M^+).

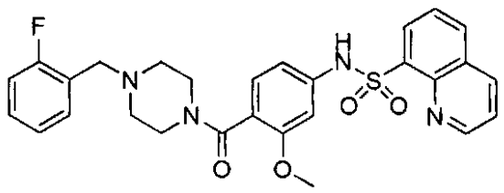
N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-62):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 2.97 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.63-7.80 (m, 2H), 7.62-7.77 (m, 3H),

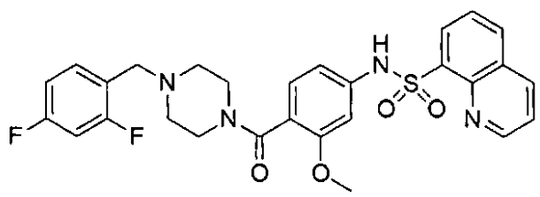
8.21-8.60(m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), Pureza de HPLC: 98.45%; LCMS: 585.50 (M^+).

N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-63):



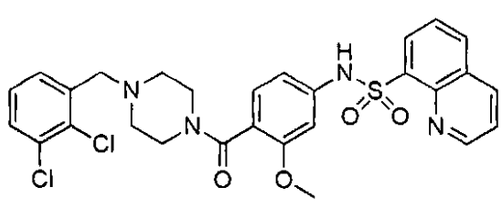
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 2.97 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.06-7.45 (m, 4H), 7.71 (s, 2H), 8.21-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H) Pureza de HPLC: 98.29%; LCMS: 534.8 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-64):



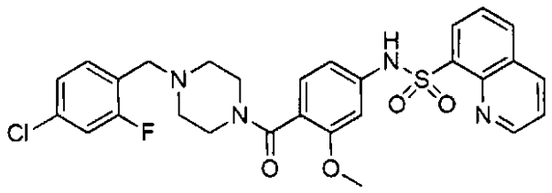
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 2.97 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.01-7.21 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.21-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H) Pureza de HPLC: 99.00%; LCMS: 552.59 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-65):



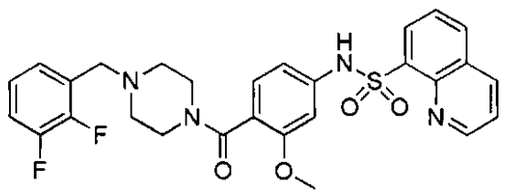
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 3.21 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.35-7.59 (m, 3H), 7.63-7.75 (m, 2H), 8.21-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.17%; LCMS: 585.50 (M^+).

N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-66):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 3.25 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.22-7.42 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 8.21-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 91.3%; LCMS: 569 (M^+).

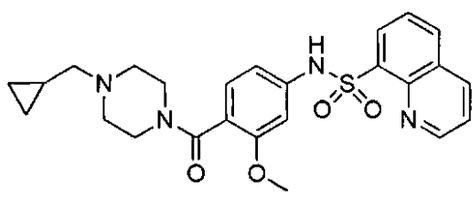
N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-67):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 3.21 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.12-7.40 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 8.21-8.62 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.39%; LCMS: 552.5 (M^+).

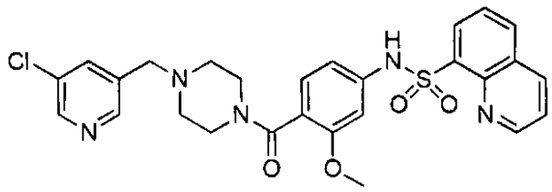
N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-68):

000347



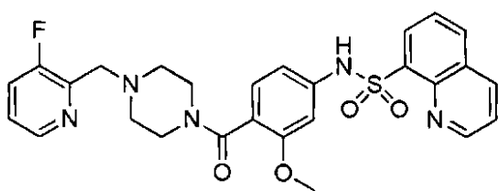
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 0.10-0.15 (m, 2H), 0.70-0.82 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 2H), 2.02-2.42 (m, 6H), 2.90-3.05 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 8.21-8.60 (m, 3H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), Pureza de HPLC: 98%; LCMS: 480.5 (*M*$^+$).

N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-69):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 3.21 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.62-7.83 (m, 3H), 8.21-8.60 (m, 5H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s,1H); Pureza de HPLC: 96.1%; LCMS: 551 (*M*$^+$).

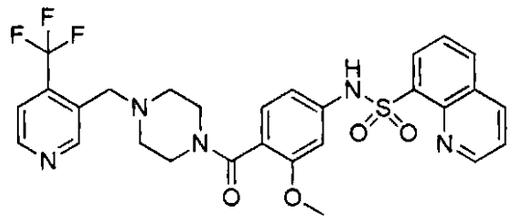
N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-70):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 3.21 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.38-4.42 (m, 1H), 7.61-7.78 (m, 3H), 8.21-8.60 (m, 4H), 9.18 (s,

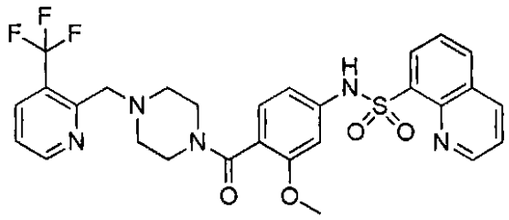
1H),10.25 (s,1H); Pureza de HPLC: 99.54%; LCMS: 535.5 (M^+).

N-(3-metoxi-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-71):



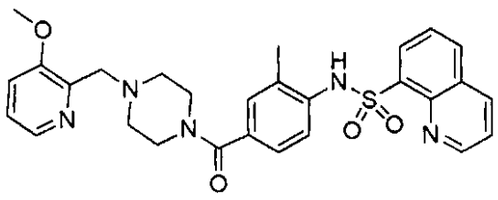
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.08-2.39 (m, 4H), 3.15 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.61-6.85 (m, 3H), 7.62-7.77 (m, 3H), 8.21-8.60 (m, 3H), 8.70-8.90 (m, 2H),9.18 (s, 1H),10.25(s, 1H); Pureza de HPLC: 98.48%; LCMS: 585.6 (M^+).

N-(3-metoxi-4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-72):



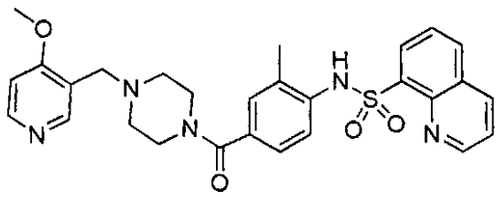
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.25 (br s, 4H), 2.85 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.76 (br s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37-8.45 (dd, 2H), 8.78 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.85%; LCMS: 586.1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-73):



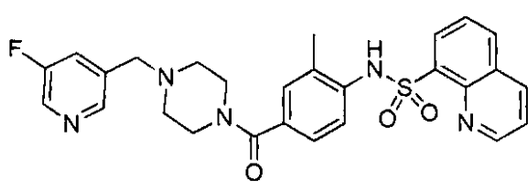
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.39 (br s, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.22-7.32 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.64-7.81 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.21-8.36 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.29%; LCMS: 532 (*M*$^+$).

N-(4-(4-((4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-74):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.46 (br s, 6H), 3.79 (s, 3H), 6.97-7.06 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.21-8.38 (m, 4H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.22%; LCMS: 532 (M^++1).

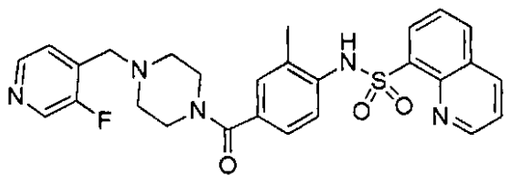
N-(4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-75):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.25 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.60-7.79 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.48%; LCMS: 520.3

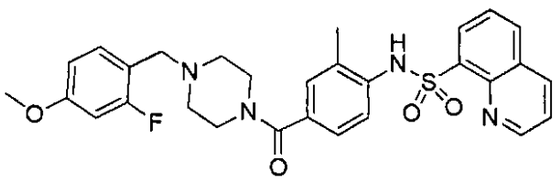
(*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-76):



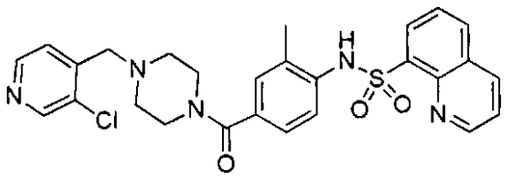
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.25 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.60-7.79 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.87%; LCMS: 520.3 (M$^+$ + 1).

N-(4-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-77):



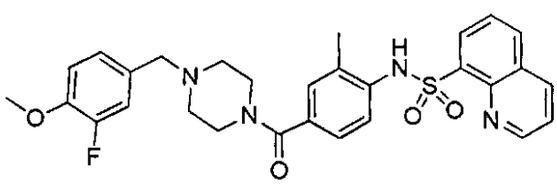
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.65-6.78 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.61-7.79 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.37%; LCMS: 549.3 (*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-((3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-78):



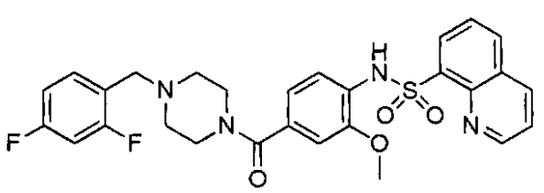
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.24 (br s, 4H), 3.59 (br s, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.44 (d, 1H), 8.52-8.60 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.46%; LCMS: 536 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-79):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.25 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.96-7.18 (m, 6H), 7.60-7.78 (m, 2H), 8.21-8.36 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.01%; LCMS: 549.3 (*M*$^+$ + *1*).

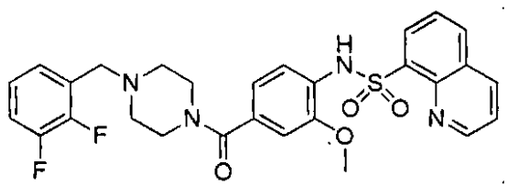
N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-80):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.56 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.20

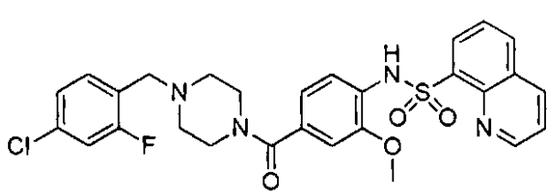
(t, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.51%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-81):



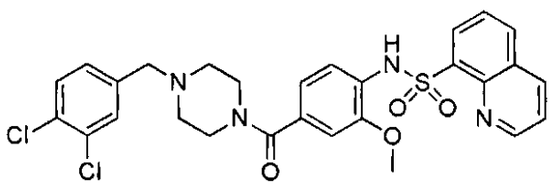
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.31 (br s, 6H), 3.58 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.99%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-82):



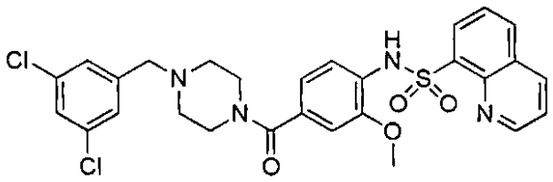
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.45%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-83):



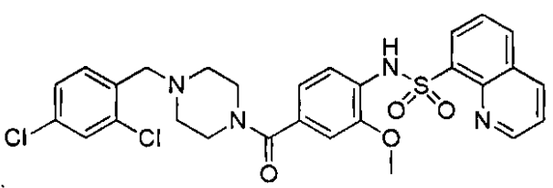
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.31 (br s, 6H), 3.55 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.49%; LCMS: 585 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-84):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.37 (br s, 4H), 3.31 (br s, 6H), 3.55 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.66-7.79 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.43%; LCMS: 585 (M^+).

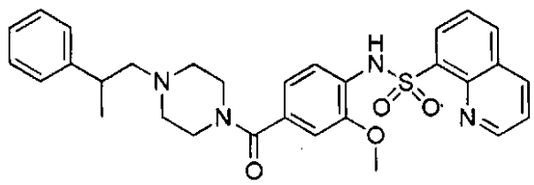
N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-85):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.37 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H),

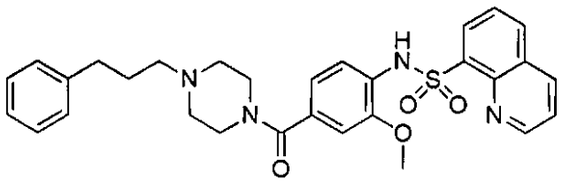
7.38-7.59 (m, 4H), 7.64-7.79 (m, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.87%; LCMS: 585 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-86):



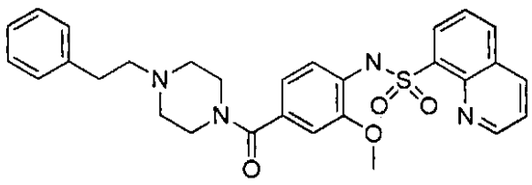
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.18 (d, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.41 (m, 1H), 2.46 (br s, 4H), 3.36 (br s, 2H), 3.41 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.16-7.36 (m, 5H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.41%; LCMS: 545 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-87):



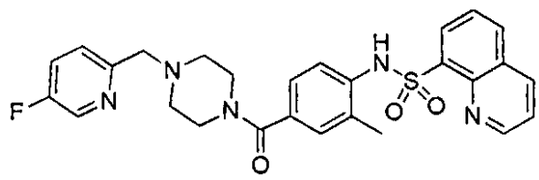
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.65 (t, 2H), 2.27-2.38 (m, 6H), 2.52-2.58 (m, 2H), 3.36 (br s, 6H), 3.41 (br s, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.69%; LCMS: 545 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-88):



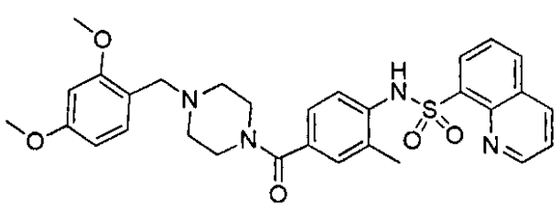
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (s, 4H), 2.61-2.72 (m, 2H), 3.36 (br s, 6H), 3.41 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.41%; LCMS: 545 (*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-89):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.39 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.61 (s, 2H), 6.98-7.08 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.62-7.79 (m, 3H), 8.21-8.32 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.82%; LCMS: 520 (*M*$^+$ + *1*).

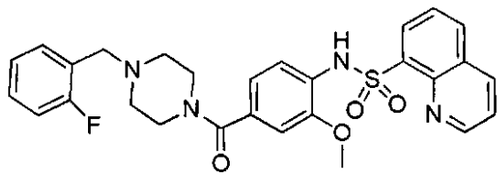
N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-90):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 6.42 (d, 1H),

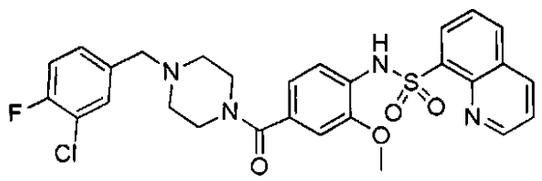
6.52 (s, 1H), 6.97-7.18 (m, 4H), 7.64-7.79 (m, 2H), 8.21-8.36 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.33%; LCMS: 561 (*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-91):



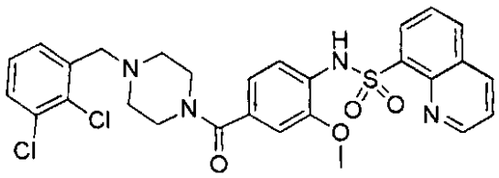
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.15-7.19 (m, 4H), 7.21-7.44 (m, 3H), 8.24 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.44%; LCMS: 535 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-92):



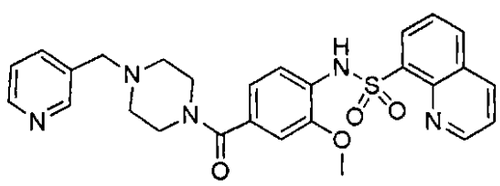
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.21-7.45 (m, 4H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.19%; LCMS: 569 (*M*$^+$).

N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-93):



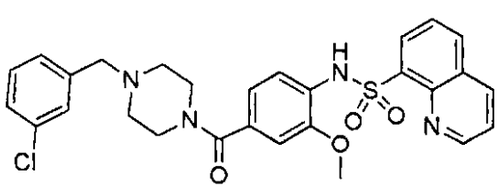
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.24-7.58 (m, 4H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.80%; LCMS: 585 (*M*$^+$).

N-(2-metoxi-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-94):



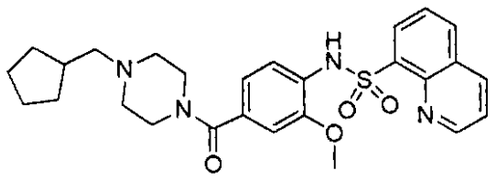
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.32 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 2H), 7.62-7.79 (m, 3H), 8.24 (d, 2H), 8.40-8.59 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.45%; LCMS: 518 (*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-95):



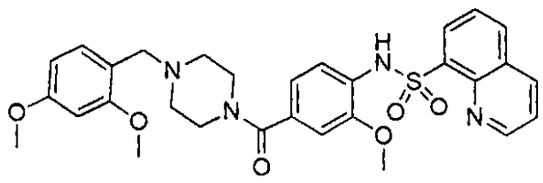
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.21-7.44 (m, 5H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.92%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-96):



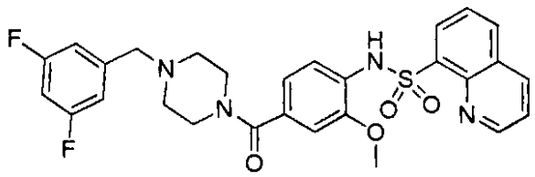
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.15-1.19 (m, 2H), 1.40-1.71 (m, 6H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.30-2.37 (br s, 6H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.58%; LCMS: 509 (*M$^+$ +1*).

N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-97):



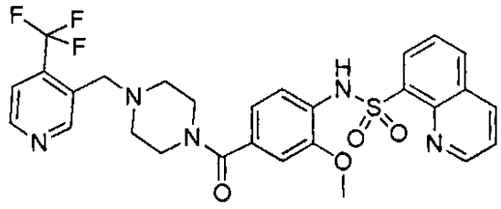
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (br s, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.42-6.51 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.10%; LCMS: 577 (*M$^+$ +1*).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-98):



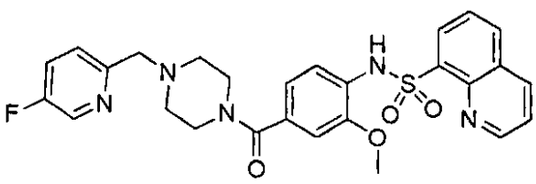
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.97-7.16 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.80 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.30%; LCMS: 553 (*M*$^+$ *+1*).

N-(2-metoxi-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-99):



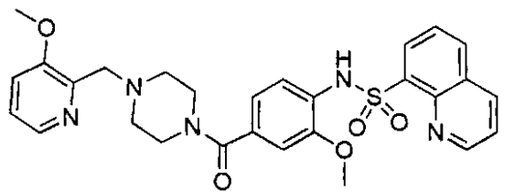
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.97-7.16 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.64-7.80 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.90%; LCMS: 586 (*M*$^+$ *+1*).

N-(4-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-100):



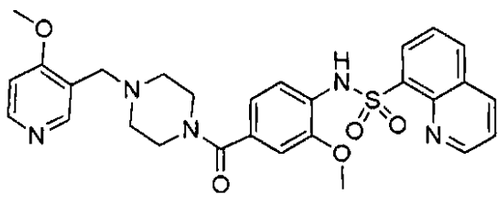
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.41 (s, 2H), 8.57 (d, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.81%; LCMS: 536 (*M*$^+$ *+1*).

N-(2-metoxi-4-(4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-101):



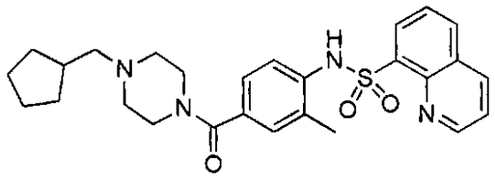
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21-7.43 (m, 3H), 7.64-7.80 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.24-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.08%; LCMS: 548 (*M*$^+$ *+1*).

N-(2-metoxi-4-(4-((4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-102):



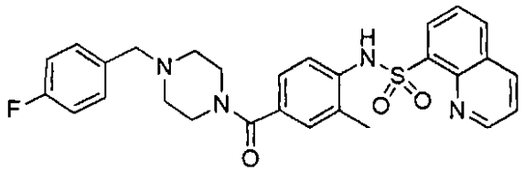
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.64-7.80 (m, 2H), 8.24-8.39 (m, 4H), 8.59 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.31%; LCMS: 548 (*M*$^+$ *+1*).

N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-103):



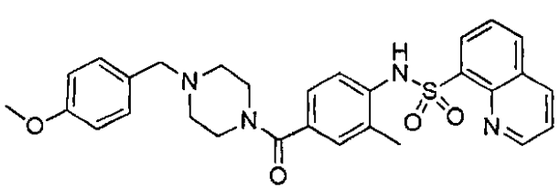
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.81-.84 (m, 1H), 1.1-1.32 (m, 3H), 1.4-1.75 (m, 5H), 2.1 (s, 3H), 2.12-2.4 (br s, 6H), 3.18-3.62 (br s, 4H), 6.9-7.14 (s, 3H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.35 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.55%; LCMS: 493.3 (*M$^+$ +1*).

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-104):



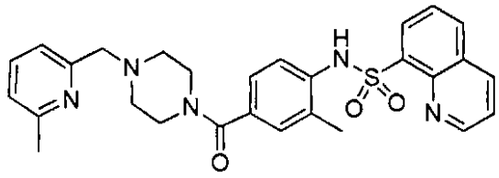
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.2-2.37 (br s, 4H), 3.18-3.34 (br s, 2H), 3.42-3.59 (br s, 4H), 6.96 (s, 2H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.31 (t, 2H), 7.61-7.79 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.31%; LCMS: 519.3 (*M$^+$ +1*).

N-(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-105):



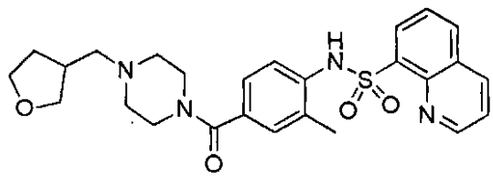
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.18-3.28 (br s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.82 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.41%. LCMS: 531.15 (*M*$^+$ *+1*).

N-(2-metil-4-(4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-106):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.34 (br s, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.21(br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 6.97-7.16 (m, 4H), 7.21 (d, 2H), 7.62-7.77 (m, 3H), 8.21-8.34 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.18%; LCMS: 516.35 (*M*$^+$ *+1*).

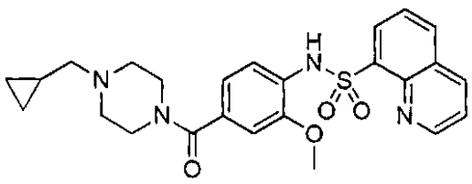
N-(2-metil-4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-107):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.82-.84 (m, 1H), 1.22 (s, 2H), 1.42-1.58 (br s, 1H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.21-2.31 (m, 5H), 3.16-3.51 (br s, 5H), 3.72-3.85 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 3H), 7.62-7.77 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.39 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.714%; LCMS: 495.35 (*M*$^+$

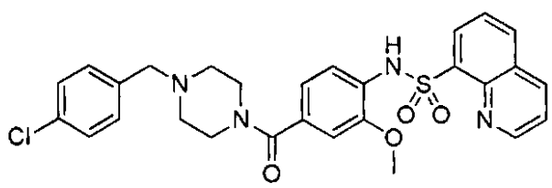
+1).

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-108):



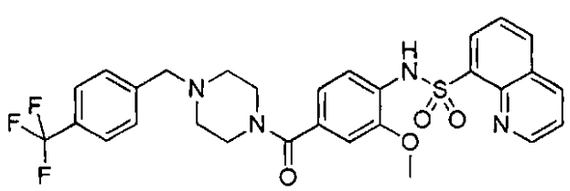
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 0.21 (s, 2H), 0.41 (s, 2H), 0.91 (br s, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.39 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 6.78 (s, 1H). 6.81 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.82 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.74%; LCMS: 481 (*M*$^+$ + *1*).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-109):



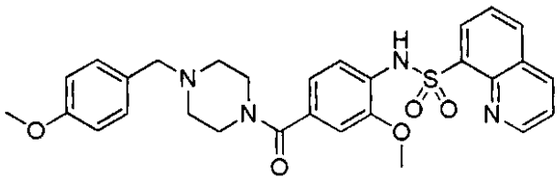
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.31 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.21-7.43 (m, 5H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.85%; LCMS: 551 (*M*$^+$).

N-(2-metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-110):



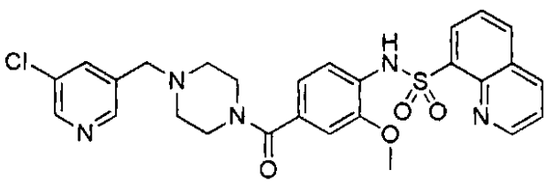
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.62-7.78 (m, 4H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.62%; LCMS: 585 (*M$^+$ +1*).

N-(2-metoxi-4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-111):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.35 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 6.76-6.90 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.73%; LCMS: 547 (*M$^+$ +1*).

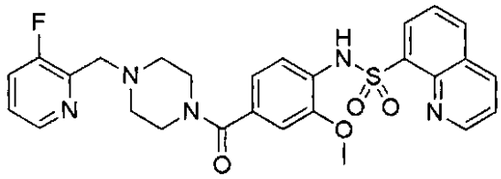
N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-112):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.31 (br s, 4H), 3.37 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.82 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.41-8.61 (m, 3H), 9.05 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.46%; LCMS: 553

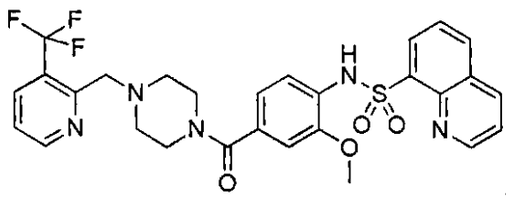
($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-113):



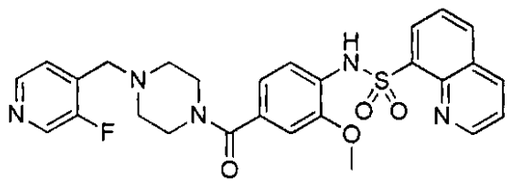
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.39 (br s, 4H), 3.37 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.62-7.80 (m, 4H), 8.21-8.39 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 96.15%; LCMS: 536 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-114):



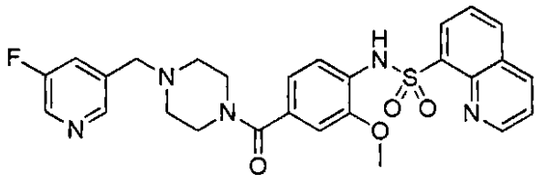
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.39 (br s, 4H), 3.37 (s, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.41-7.59 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.41%; LCMS: 586 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-fluoropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-115):



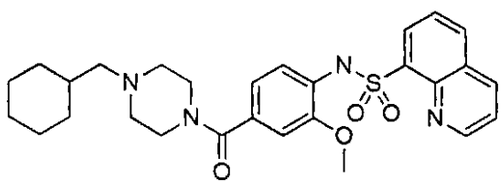
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.45 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.62-7.81 (m, 2H), 8.21-8.40 (m, 3H), 8.57 (d, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.2%; LCMS: 535 (M^+).

N-(4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-116):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.45 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 6.72-6.85 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.58-7.81 (m, 3H), 8.21-8.40 (m, 3H), 8.57 (d, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.8%; LCMS: 535 (M^+).

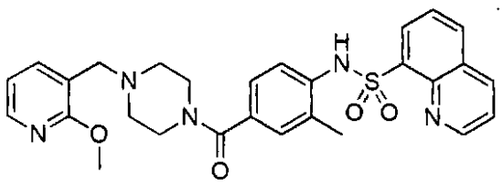
N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-117):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.70-0.84 (m, 2H), 1.01-1.21 (m, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 5H), 2.02 (d, 2H),

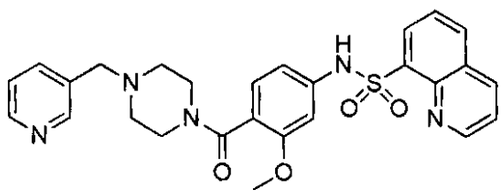
2.25 (br s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 6.65-6.82 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.65-7.80 (m, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.60 (d, 1H), 9.08(s, 1H),9.19 (d,1H); Pureza de HPLC: 99.7%; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-118):



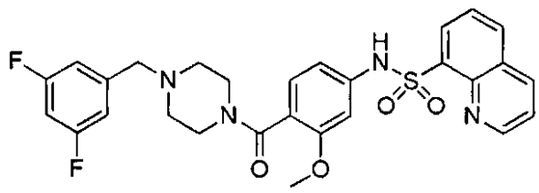
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.96-7.02 (m, 3H), 7.61-7.79 (m, 3H), 8.0 (d, 1H), 8.22-8.35 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.2%; LCMS: 531 (M^+).

N-(3-metoxi-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-119):



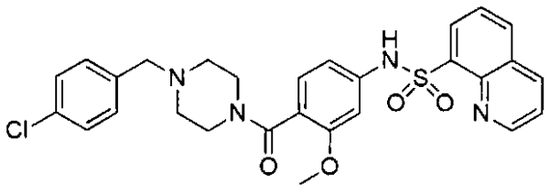
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01-2.38 (s, 4H), 2.97 (br s, 2H), 3.46 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 6.65-6.97 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.61-7.78 (m, 3H), 8.20-8.58 (m, 5H), 9.18 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.09%; LCMS: 517.6 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-120):



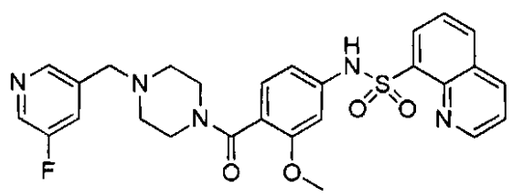
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.31 (br s, 4H), 3.02 (br s, 2H), 3.46 (br s, 4H), 3.59 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.42-8.58 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.20%; LCMS: 553 (*M$^+$ +1*).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-121):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.36 (br s, 4H), 3.37 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.24-7.43 (m, 5H), 7.62-7.78 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.65%; LCMS: 551 (*M$^+$*).

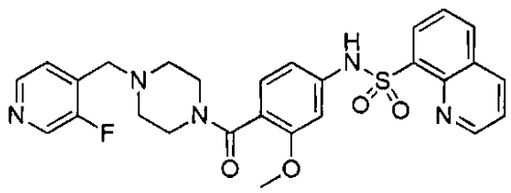
N-(4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-122):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.19 (s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 3.52 (d, 5H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H),

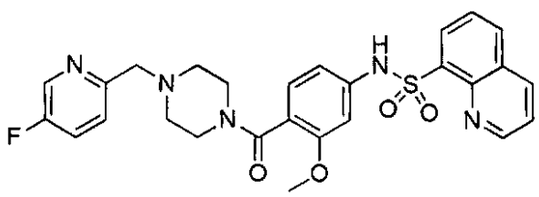
6.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.39-8.48 (m, 3H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.58%; LCMS: 536 (*M*⁺*+1*).

N-(4-(4-((3-fluoropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-123):



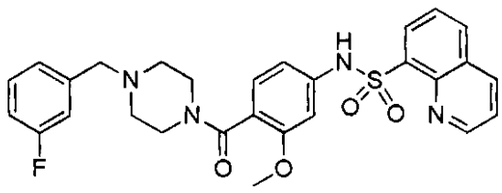
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.21 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.58 (d, 5H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.51 (s, 2H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 90.34%; LCMS: 536 (*M*⁺*+1*).

N-(4-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-124):



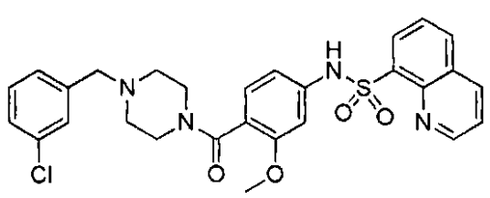
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.19 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 3.41 (br s, 2H), 3.58 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.60-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.39-8.48 (m, 3H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.57%; LCMS: 536 (*M*⁺*+1*).

N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-125):



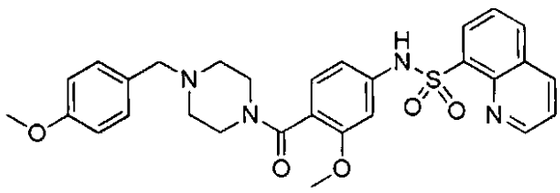
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.19 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.95 (br s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.00-7.16 (m, 3H), 7.30 (q, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.82%; LCMS: 535 (M^++1).

N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-126):



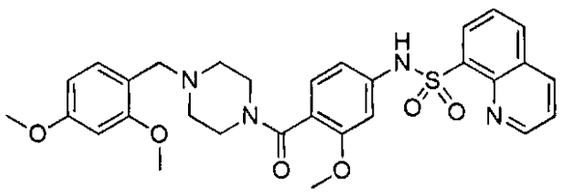
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.19 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.53%; LCMS: 551 (M^+).

N-(3-metoxi-4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-127):



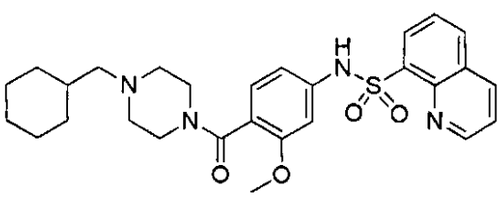
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.19 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.31 (br s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 3H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.26 (s, 1H); Pureza de HPLC: 90.80%; LCMS: 546 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-128):



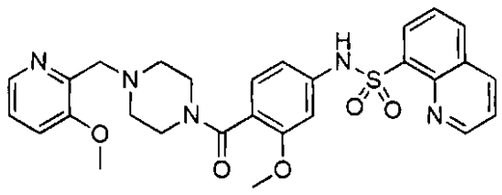
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.25 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 6.45 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.26 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.78%; LCMS: 577 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-129):



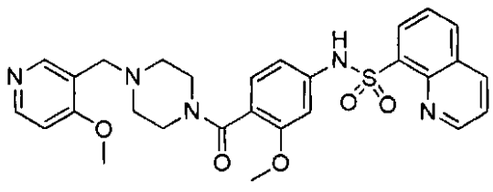
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.78 (q, 2H), 1.11 (d, 2H), 1.40 (br s, 1H), 1.54-1.71 (m, 2H), 1.99-2.30 (m, 8H), 2.90 (br s, 4H), 3.45 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (d, 3H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 9.10(d, 1H), 10.26 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.50%; LCMS: 546 (*M$^+$+1*).

N-(3-metoxi-4-(4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-130):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.22 (br s, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.87 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.59 (br s, 5H), 3.73 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.23 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.86%; LCMS: 548 (*M$^+$+1*).

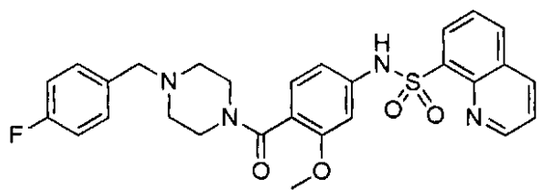
N-(3-metoxi-4-(4-((4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-131):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.22 (br s, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.90 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.10 (d, 1H); Pureza de HPLC: 92.10%; LCMS: 548

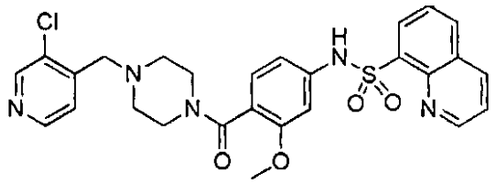
(*M*$^+$+1).

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-132):



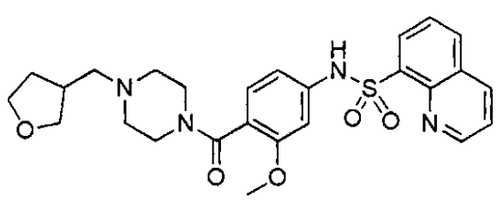
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.19 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.95 (br s, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.10 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.62%; LCMS: 535 (*M*$^+$+1).

N-(4-(4-((3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-133):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.24 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.95 (br s, 4H), 3.58 (s, 5H), 6.61 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.39-8.49 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.63%; LCMS: 552 (*M*$^+$).

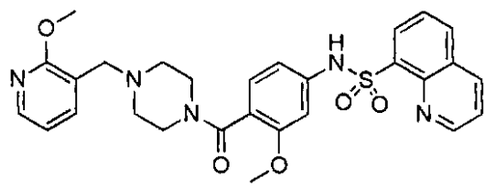
N-(3-metoxi-4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-134):



000374

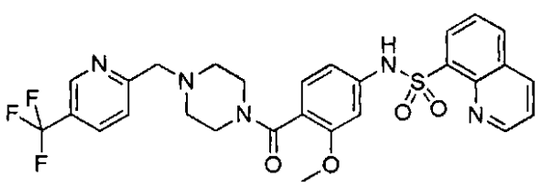
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.42 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.19 (d, 2H), 2.24-2.39 (m, 4H), 2.95 (br s, 4H), 3.48 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.26 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.40%; LCMS: 511 (*M*$^+$*+1*).

N-(3-metoxi-4-(4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-135):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.22 (br s, 2H), 2.38 (br s, 4H), 2.90 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.60-7.73 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.28 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.85%; LCMS: 548 (*M*$^+$*+1*).

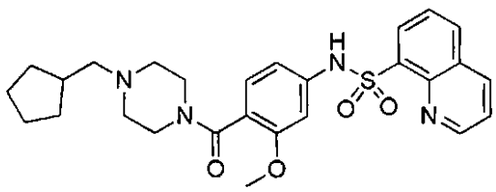
N-(3-metoxi-4-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-136):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.22 (br s, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.99 (br s, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.62-7.73 (m, 3H), 8.19 (d, 1H),

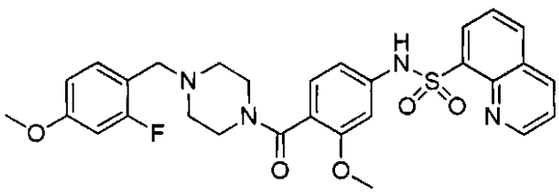
8.26 (d, 1H), 8.d, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 94.67%; LCMS: 586 (*M*⁺*+1*).

N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-137):



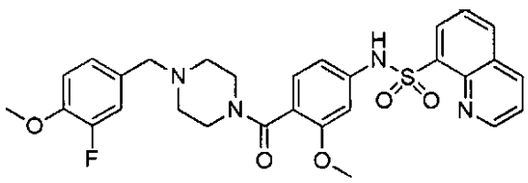
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.10 (sexteto, 2H), 1.38-1.50 (m, 3H), 1.55-1.61 (m, 3H), 1.99 (pentato, 1H), 2.07 (d, 2H), 2.30 (br s, 4H), 2.90 (br s, 4H), 3.59 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.24 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.86%; LCMS: 509 (*M*⁺*+1*).

N-(4-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-138):



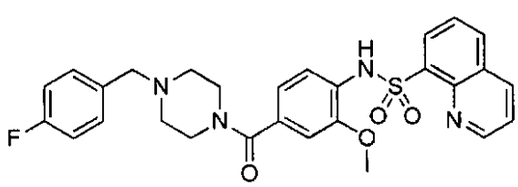
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.20 (br s, 2H), 2.35 (br s, 2H), 2.90 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 10. 28 (s, 1H); Pureza de HPLC: 90.48%; LCMS: 565 (*M*⁺*+1*).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-139):



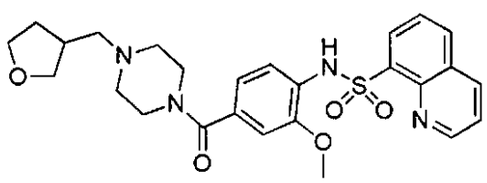
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.20 (br s, 2H), 2.35 (br s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.02-7.18 (m, 3H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 10. 28 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.65%; LCMS: 565 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-140):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.24 (br s, 4H), 3.20-3.45 (m, 6H), 3.61 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.21 (t, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 9. 20 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.43%; LCMS: 535 (*M*$^+$*+1*).

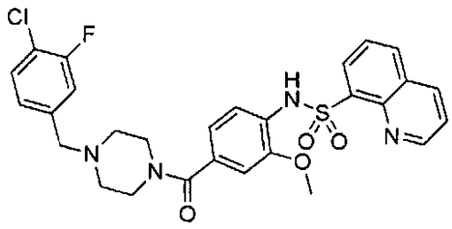
N-(2-metoxi-4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-141):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.45 (m, 2H), 1.86 (m,

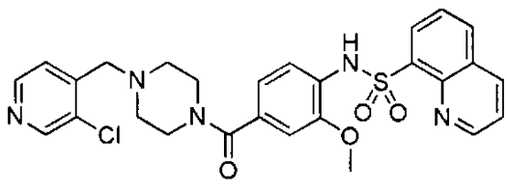
2H), 2.20 (d, 2H), 2.24-2.39 (m, 4H), 2.95 (br s, 4H), 3.48 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.04 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.88%; LCMS: 511 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-142):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31-7.56 (m, 3H), 7.63-7.81 (m, 2H), 8.24-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.47%; LCMS: 569 (*M*$^+$).

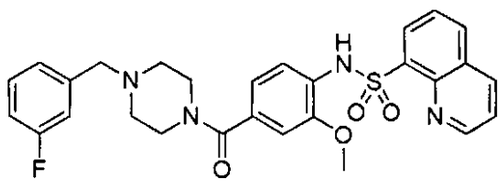
N-(4-(4-((3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-143):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.41 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 2H), 8.22-8.30 (m, 2H), 8.42-8.58 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.17%; LCMS: 552 (*M*$^+$).

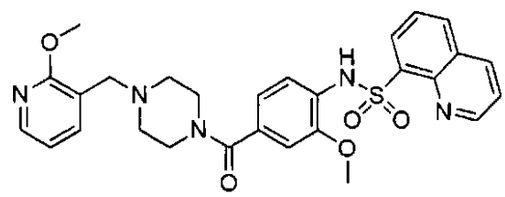
N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-

metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-144):



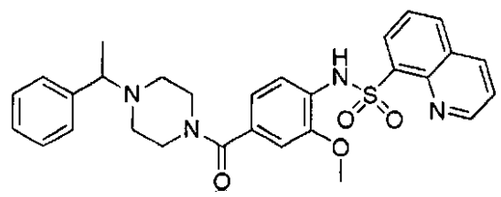
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.31-7.56 (m, 3H), 7.63-7.81 (m, 2H), 8.24-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (d, 1H); Pureza de HPLC: 97.47%; LCMS: 535 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-145):



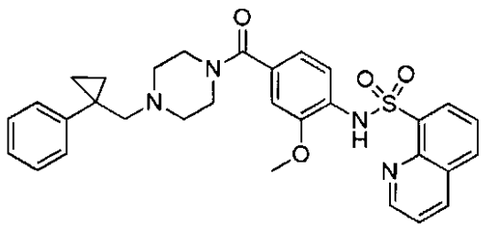
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.37 (br s, 4H), 3.36 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.62-7.78 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.95%; LCMS: 548 (M^+).

N-(2-metoxi-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-146):



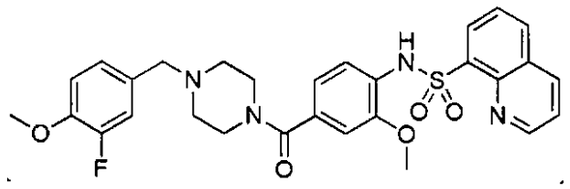
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1.21 (d, 3H), 2.37 (br s, 4H), 3.36-3.41 (m, 8H), 6.71 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.11-7.29 (m, 5H), 7.36 (d, 1H), 7.60-7.76 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.62%; LCMS: 531 (*M*$^+$ *+1*).

N-(2-metoxi-4-(4-((1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-147):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.06 (s, 2H), 0.08 (s, 2H), 2.37 (br s, 4H), 3.16 (s, 4H), 3.41 (br s, 5H), 6.78 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.65-7.80 (m, 2H), 8.25-8.31 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.97%; LCMS: 557 (*M*$^+$ *+1*).

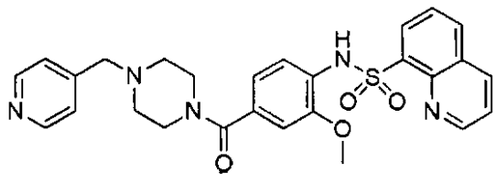
N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-148):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.31 (br s, 4H), 3.32 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.98-7.18 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.64-7.80 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.19 (s, 1H); Pureza de HPLC: 92.22%; LCMS: 565 (*M*$^+$ *+ 1*).

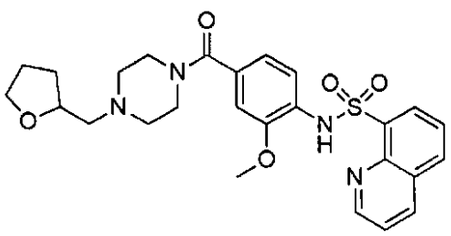
N-(2-metoxi-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-

carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-149):



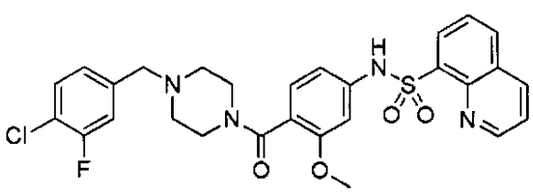
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.32 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.66-7.80 (d, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.50 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 97.52%; LCMS: 518 (*M$^+$+1*).

N-(2-metoxi-4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-150):



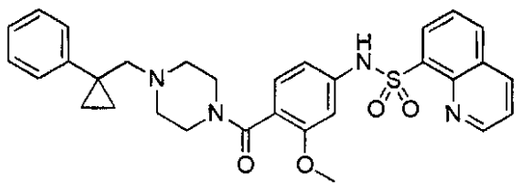
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.45 (pentato, 2H), 1.78 (pentato, 2H), 1.90 (sexteto, 1H), 2.30-2.41 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.95 (pentato, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.70-7.81 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.24%; LCMS: 511 (*M$^+$+1*).

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-151):



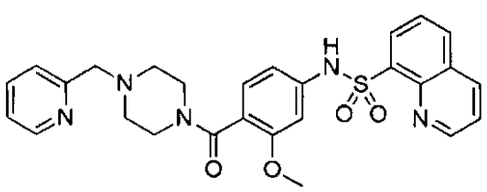
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.19 (br s, 2H), 2.28 (br s, 2H), 2.97 (br s, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.15 (1H), 7.30 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.63%; LCMS: 569 (M^+).

N-(3-metoxi-4-(4-((1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-152):



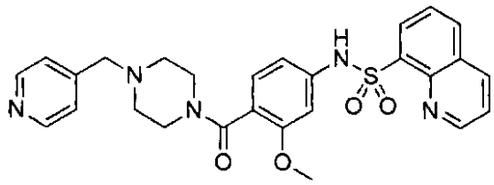
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 0.64 (s, 2H), 0.78 (s, 2H), 2.18 (br s, 4H), 2.39 (s, 2H), 2.81 (br s, 4H), 3.41 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.10 (q, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.20-7.28 (m, 4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.99%; LCMS: 557 (M^++1).

N-(3-metoxi-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-153):



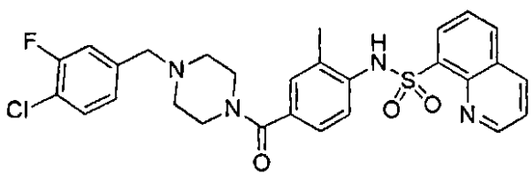
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.22 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.60 (s, 5H), 6.62 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.40-8.50 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.30 (s, 1H); Pureza de HPLC: 98.14%; LCMS: 518 (M^++1).

N-(3-metoxi-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-154):



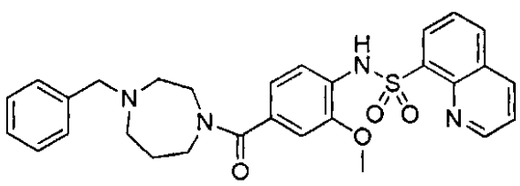
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.20 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 2.98 (br s, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.21-8.30 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.43-8.50 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H); Pureza de HPLC: 99.69%; LCMS: 518 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-155):



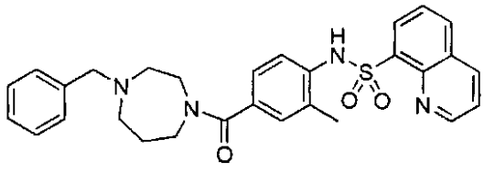
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.01 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 3.50 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.29 (q, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.38 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.25%; LCMS: 553 (*M*$^+$).

N-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-156):



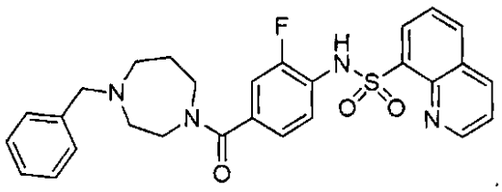
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2.22 (br s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 3.52-3.58 (m, 9H), 4.39 (br s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.50 (br s, 4H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.40 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.00%; LCMS: 531 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-157):



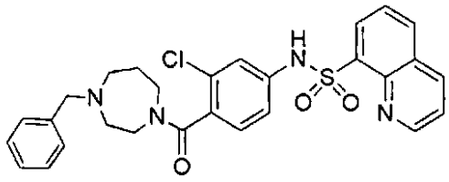
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.06 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 2.22 (s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 4.40 (s, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.50 (s, 4H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.51(d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 99.04%; LCMS: 515 (*M*$^+$*+1*).

N-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-158):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.21 (br s, 6H), 3.43 (br s, 4H), 4.21 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.42 (t, 4H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.79 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.18 (d, 1H); Pureza de HPLC: 96.67%; LCMS: 519 (*M*$^+$*+1*).

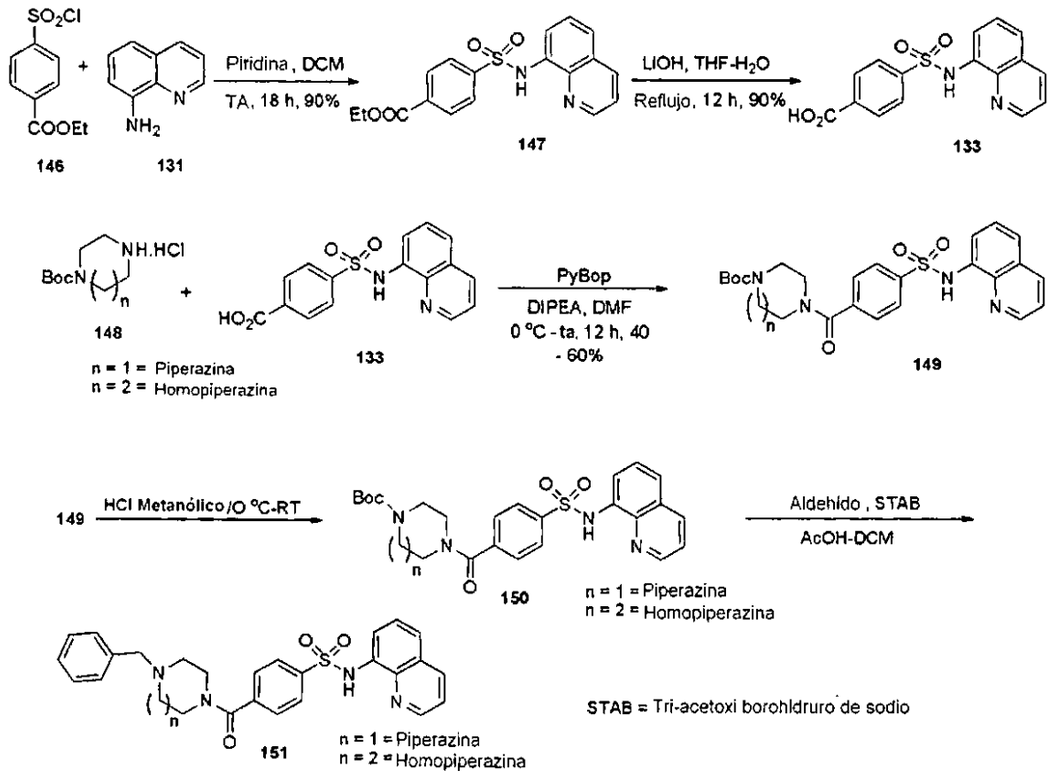
N-(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)-3-clorofenil)quinolin-8-sulfamida (XIV-159):



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.12 (br s, 1H), 2.50 (br s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.41 (br s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.28-7.39 (m, 4H), 7.66 (t, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.18 (s, 1H); Pureza de HPLC: 95.33%; LCMS: 535 (M^+).

Síntesis de Bencil Sulfamida Inversa y Derivados Alcali del

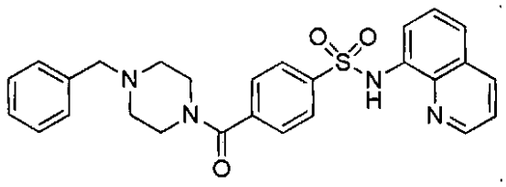
Esquema de Reacción 23



Se llevó a cabo la síntesis del compuesto **151** a partir

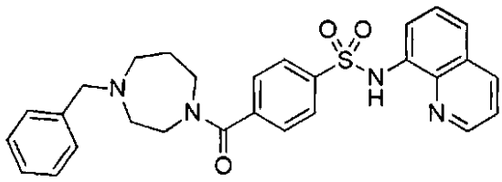
de anilina **131** (0.25 mmol) siguiendo el procedimiento similar como se mencionó en el Esquema de Reacción **21** para compuestos de la fórmula **(VIII)** con etapas clave respectivas tal como hidrólisis de éster, formación de enlace amida en la presencia de PyBop siguiendo la aminación reductiva en la presencia de tri-acetoxi borohidruro de sodio.

4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencensulfamida (151a):



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 2.24 (br s, 2H), 2.40 (br s, 2H), 3.10 (br s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 7.21-7.39 (m, 4H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.91 (d. 2H), 8.37 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.15 (br s, 1H); HPLC: 99.26%; LCMS: 487 (*M*$^+$*+1*).

4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencensulfamida (151b):



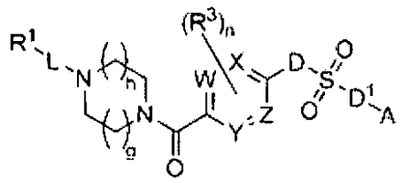
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d*6*) δ: 1.55 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.52-2.64 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 3.58-3.62 (m, 4H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.63-7.77 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 10.05 (s, 1H); Pureza de HPLC: 99.89%; LCMS: 501 (*M*$^+$*+1*).

De esta forma se han descrito varios aspectos de al menos una modalidad de esta invención, se apreciarán varias alteraciones, modificaciones y mejoramientos fácilmente se producirán por aquellos expertos en la técnica. Las alteraciones, modificaciones y mejoramientos se planean ser parte de esta descripción, y se planean estar dentro del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, la descripción y dibujos precedentes son por cualquier forma para ejemplo únicamente.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque

W, X, Y y Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son independientemente seleccionados a partir de un enlace o NR^b;

A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

L es un enlace, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$, $-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$;

R^1 se selecciona a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$ o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de

hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente a partir e halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque h es 1 y g es 1.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque W, X, Y y Z son CH.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque D es NR^b y D^1 es un enlace.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R^b es H, metilo o etilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque L es un enlace, $-(CR^cR^c)_m-$, $-NR^bC(O)-$, $-(CR^cR^c)_mC(O)-$, $-C(O)-$, o $-O(CO)-$.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es un enlace.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque R^1 es alquilo, arilo o heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es $-(CR^cR^c)_m-$.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R^1 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es $-NR^bC(O)-$ y R^b es hidrógeno.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R^1 es arilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^1 es cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es $-C(O)-$.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R^1 es arilo, alquilo, o heteroarilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es $-OC(O)-$.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^1 es alquilo, arilo o heterociclilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

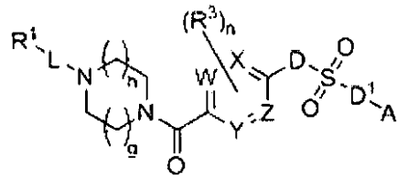
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque L es $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$.

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque R^1 es heterociclilo o cicloalquilo sustituido con 0-5 incidencias de R^d.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-20, caracterizado porque n es 0.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 6-20, caracterizado porque n es 1 y R^3 es CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, OH, F, Cl, o CF_3.

23. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque:

W, X, Y y Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son independientemente seleccionados a partir de un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$, -OC(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$OC(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$C(O)-, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$ (en donde el punto de unión a R^1 es en el lado izquierdo);

R^1 se selecciona a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$, o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R^a

se selecciona independientemente a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

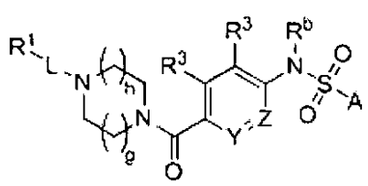
n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2.

24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque el compuesto es un compuesto de la fórmula (Id):



(Id).

25. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las

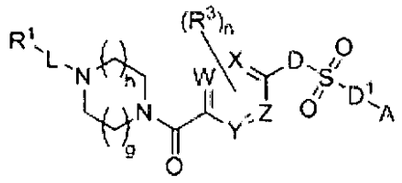
reivindicaciones 1-22.

26. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto representado en la Figura 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

27. Un método para activar la actividad de PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-27.

28. Un método para tratar un cáncer asociado con la actividad de PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo, caracterizado porque el método comprende administrar a un sujeto una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-27.

29. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

caracterizado porque:

W, X, Y y Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son independientemente seleccionados a partir de un enlace o NR^b;

A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

L es un enlace, $-C(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-$, $-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$, $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$;

R^1 se selecciona a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$ o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, o 2;

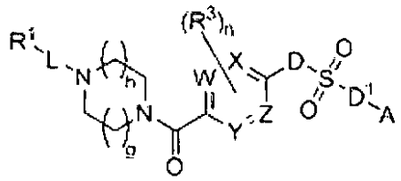
m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2;

para uso como un medicamento.

30. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



(I)

en donde:

W, X, Y y Z son cada uno independientemente seleccionados a partir de CH o N;

D y D^1 son independientemente seleccionados a partir de un enlace o NR^b;

A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

L es un enlace, -C(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$, -OC(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$OC(O)-, $-(CR^cR^c)_m-$C(O)-, $-NR^bC(S)-$, o $-NR^bC(O)-$;

R^1 se selecciona a partir de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo; cada uno de los cuales es sustituido con 0-5 incidencias de R^d;

cada R^3 se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$ o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente a partir de alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente a partir de hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente a partir de hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente a partir de halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1, o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2;

en la manufactura de un medicamento para activar la actividad de PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo o para tratar cáncer asociado con la actividad de PKM2 en un sujeto en necesidad del mismo.

FIGURA 1

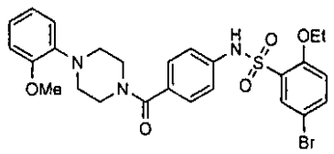
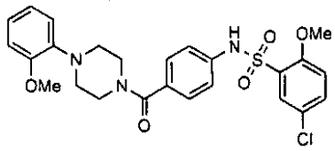
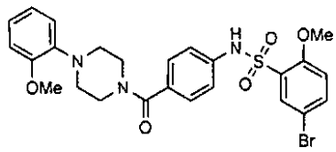
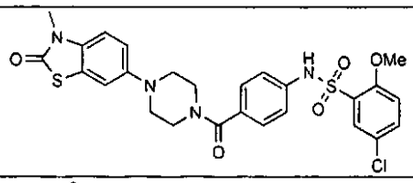
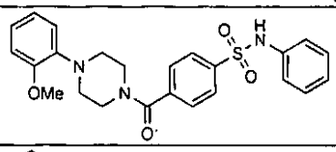
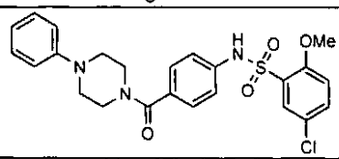
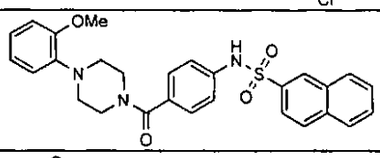
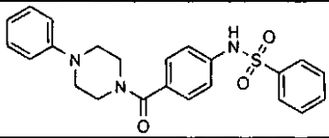
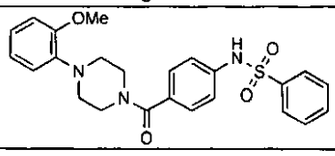
Compuesto	AC_{50}
	C
	B
	B
	C
	C
	A
	C
	C
	B

FIGURA 1

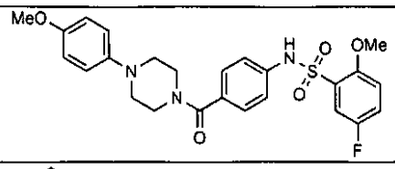
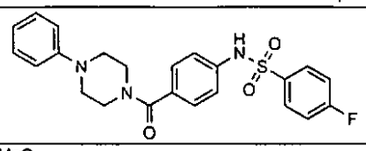
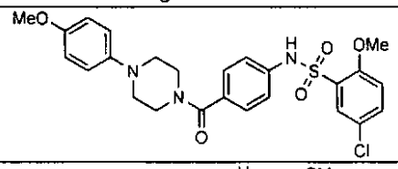
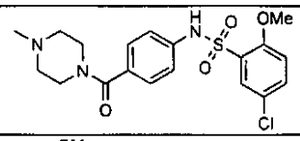
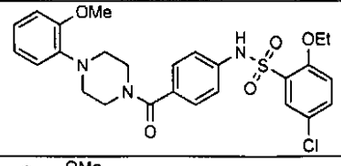
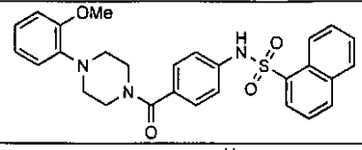
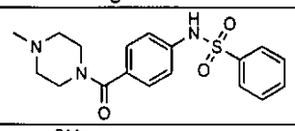
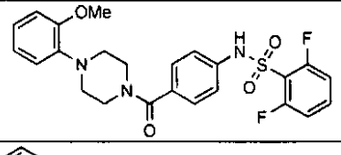
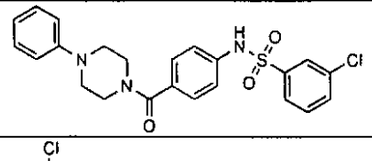
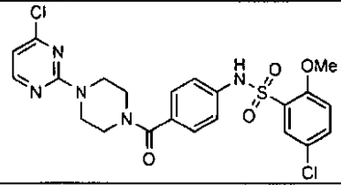
Compuesto	AC_{50}
	B
	C
	B
	B
	B
	A
	C
	C
	C
	C

FIGURA 1

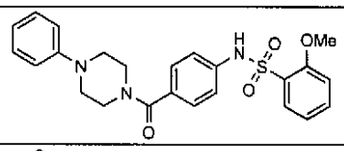
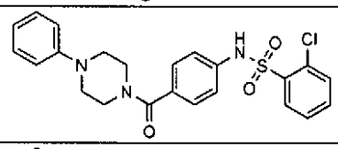
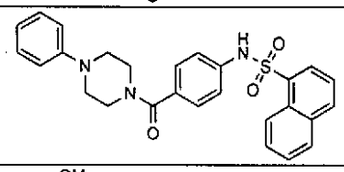
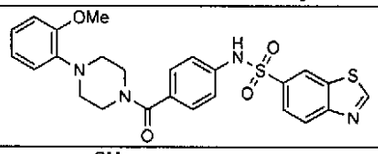
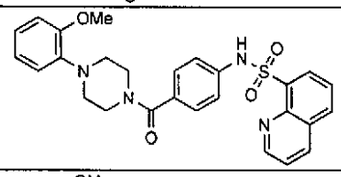
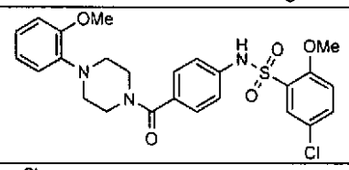
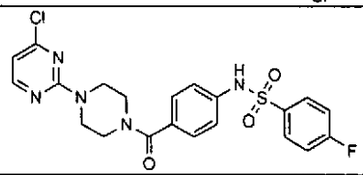
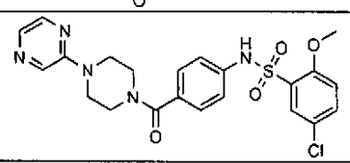
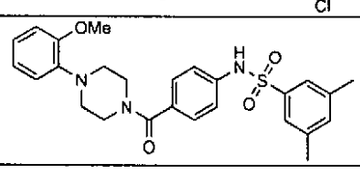
Compuesto	AC_{50}
	C
	C
	B
	C
	A
	B
	C
	C
	A

FIGURA 1

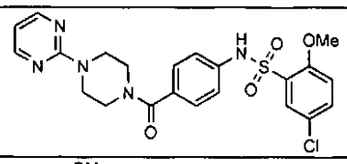
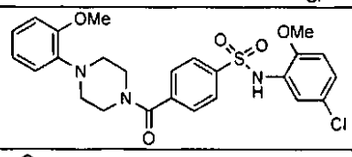
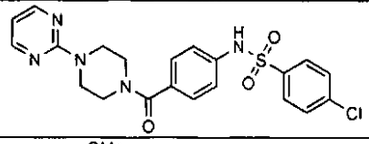
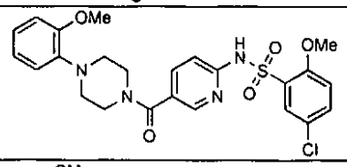
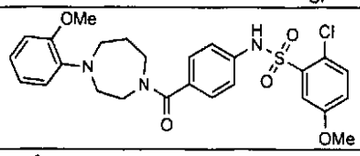
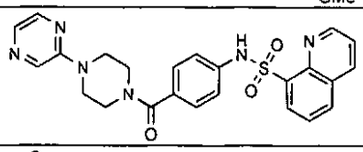
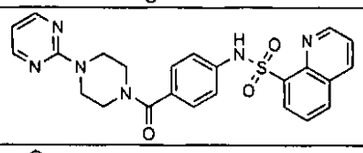
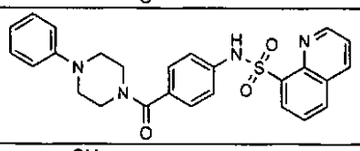
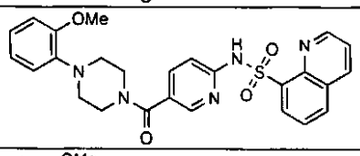
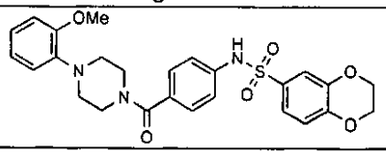
Compuesto	AC_{50}
	C
	B
	C
	C
	B
	B
	C
	A
	C
	C

FIGURA 1

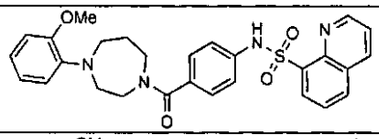
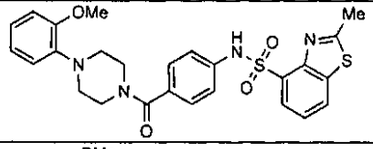
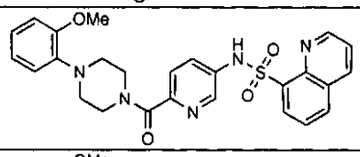
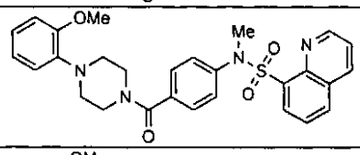
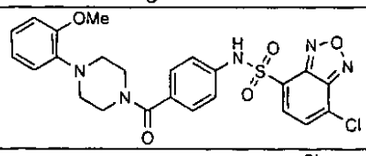
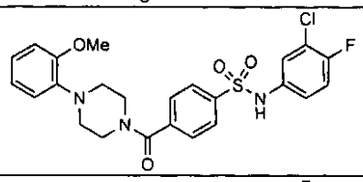
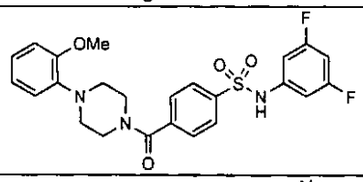
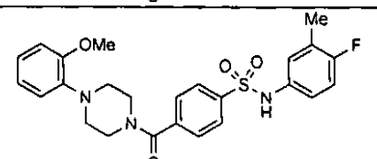
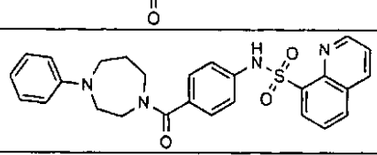
Compuesto	AC_{50}
	A
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B

FIGURA 1

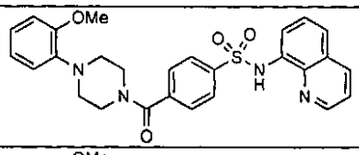
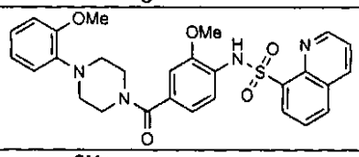
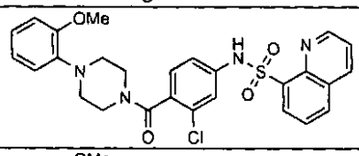
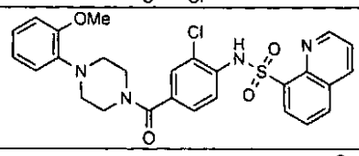
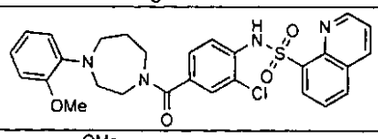
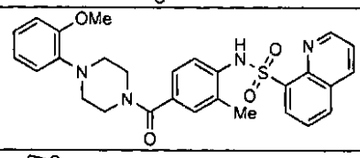
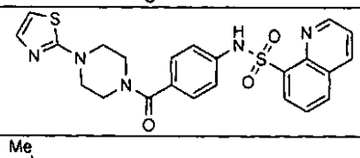
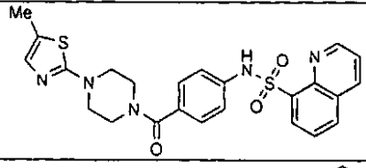
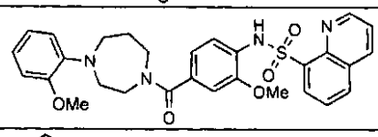
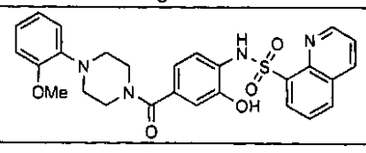
Compuesto	AC_{50}
	C
	B
	B
	B
	A
	A
	B
	B
	A
	A

FIGURA 1

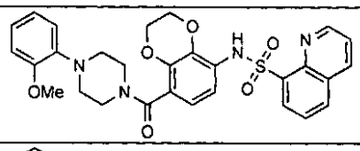
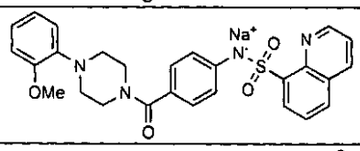
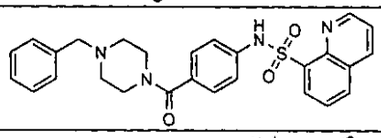
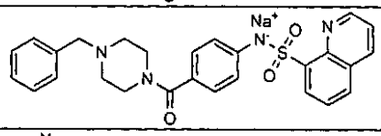
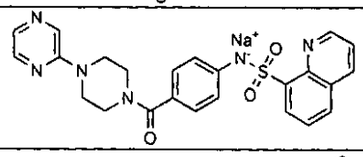
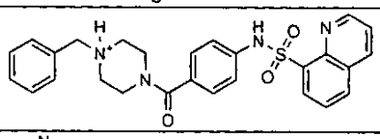
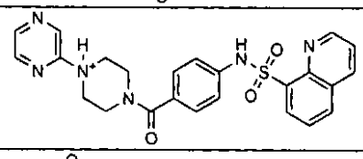
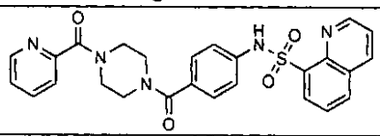
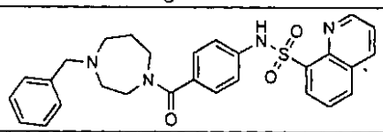
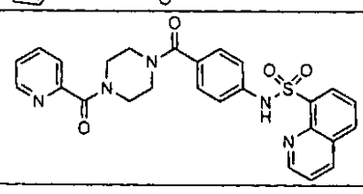
Compuesto	AC_{50}
	C
	A
	A
	A
	B
	A
	B
	B
	B
	A

FIGURA 1

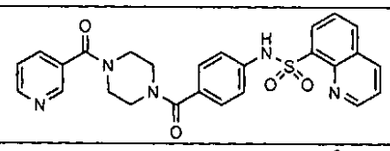
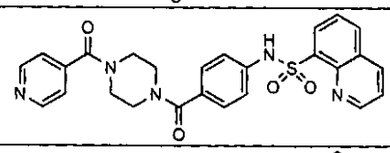
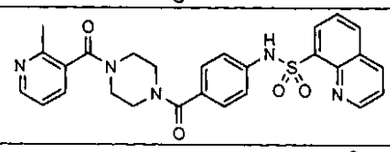
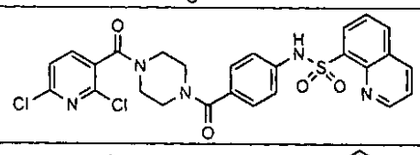
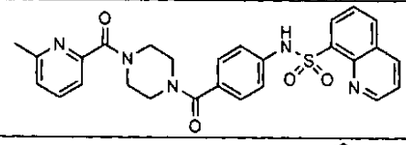
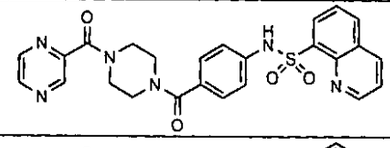
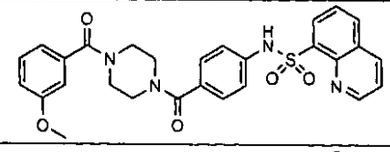
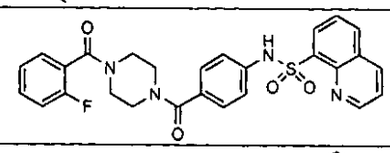
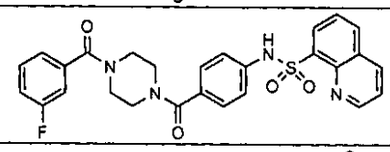
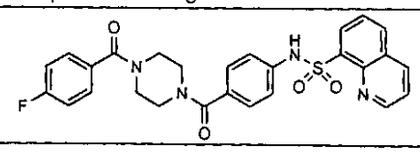
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

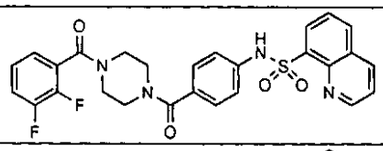
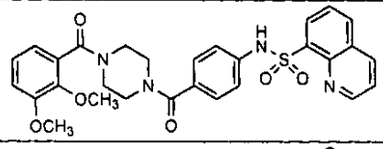
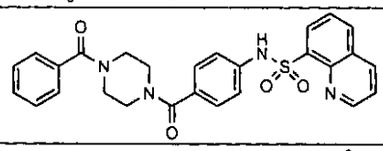
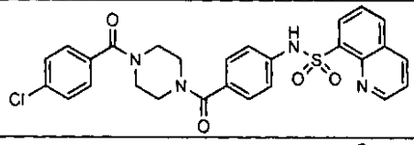
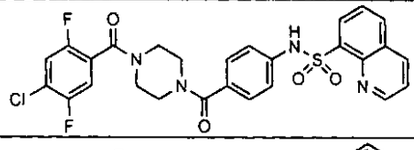
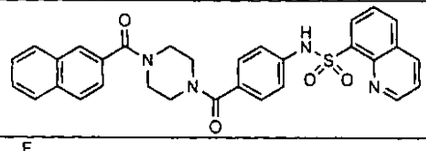
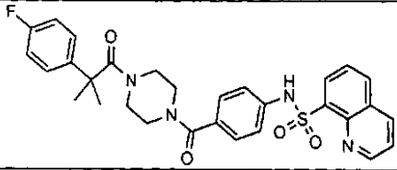
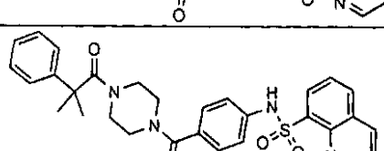
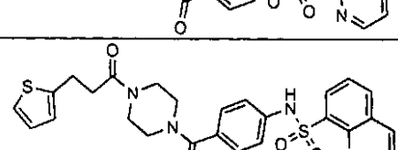
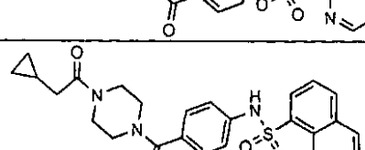
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	B
	E
	B
	A
	A
	A
	B

FIGURA 1

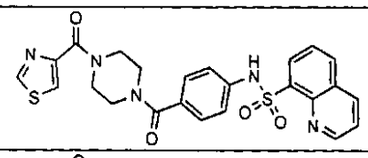
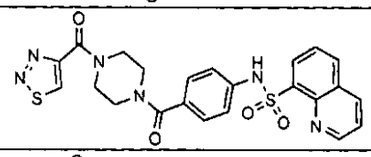
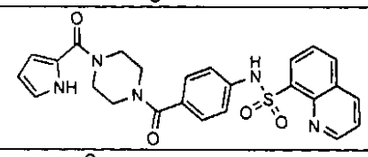
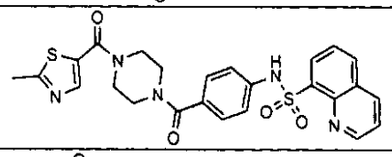
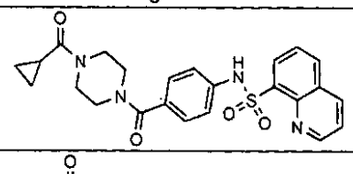
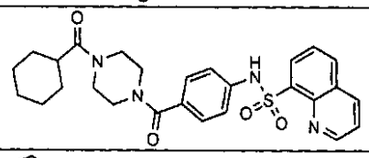
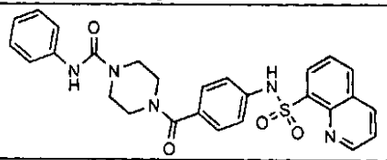
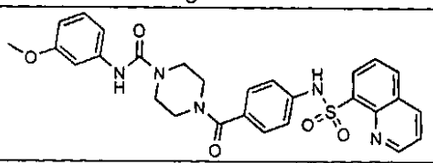
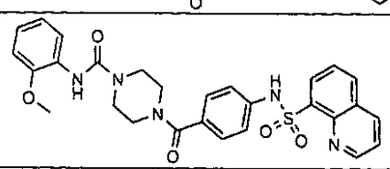
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	E
	E
	D

FIGURA 1

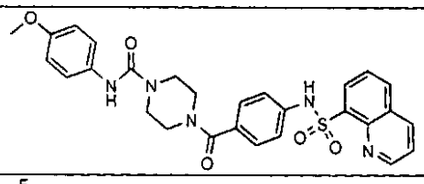
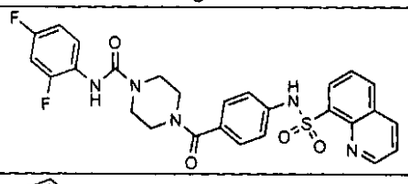
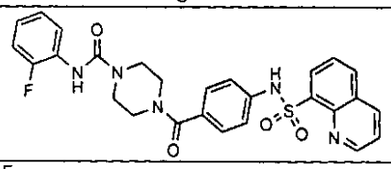
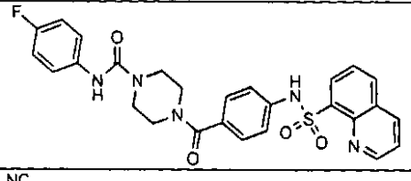
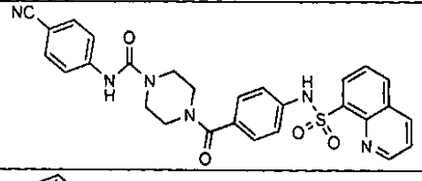
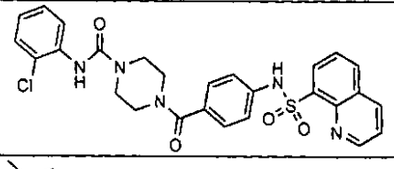
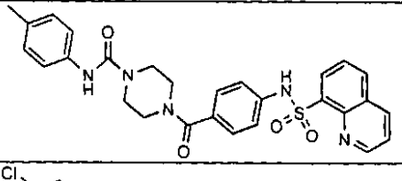
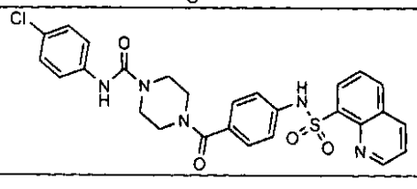
Compuesto	AC_{50}
	E
	D
	C
	E
	E
	D
	E
	E

FIGURA 1

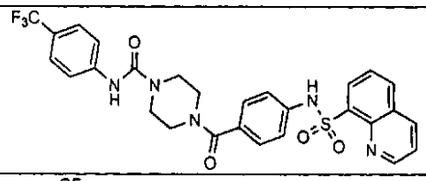
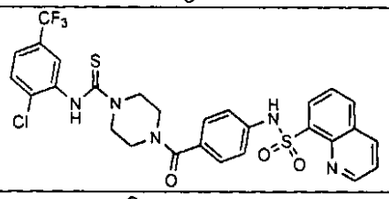
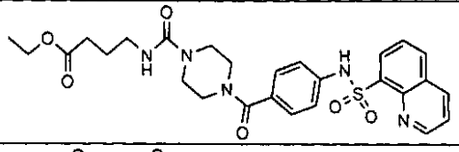
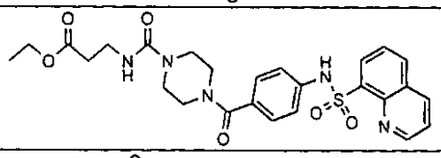
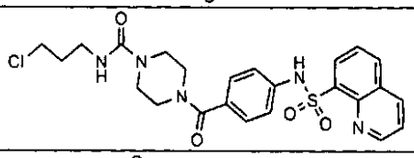
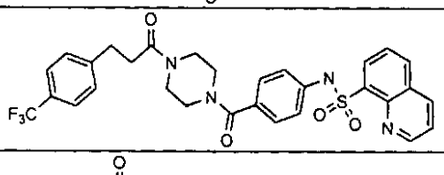
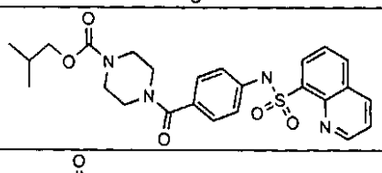
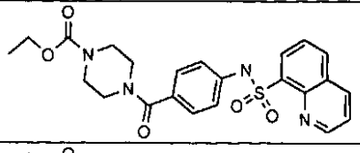
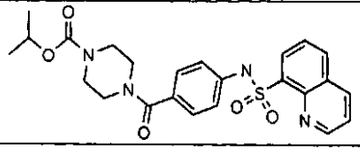
Compuesto	AC_{50}
	E
	A
	D
	D
	B
	B
	A
	B
	A

FIGURA 1

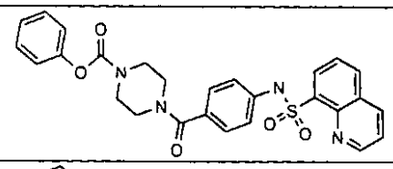
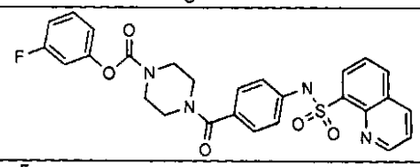
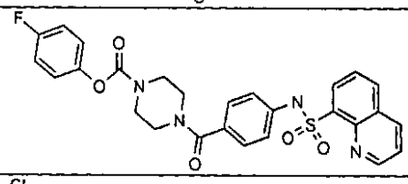
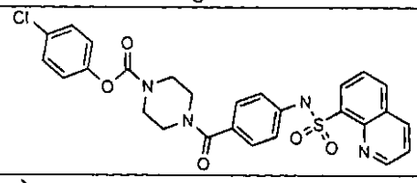
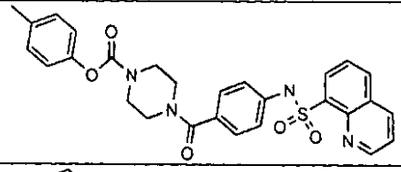
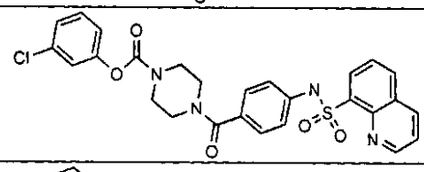
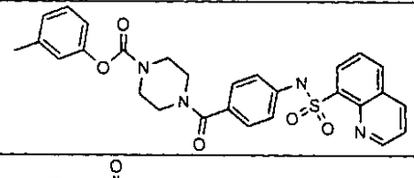
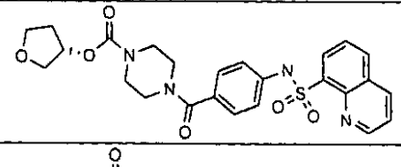
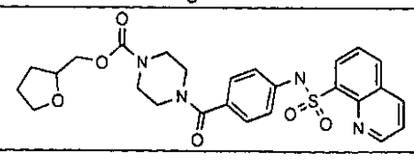
Compuesto	AC_{50}
	C
	C
	D
	B
	E
	E
	D
	C
	B

FIGURA 1

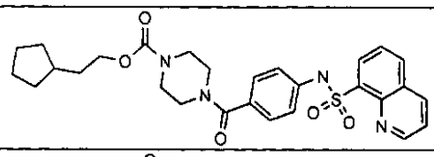
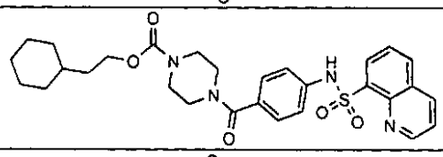
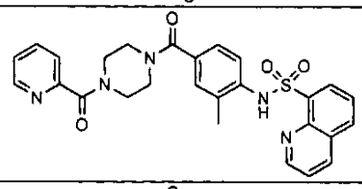
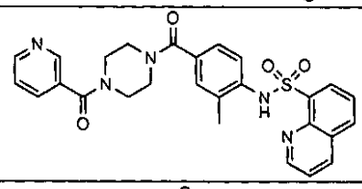
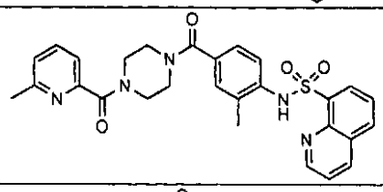
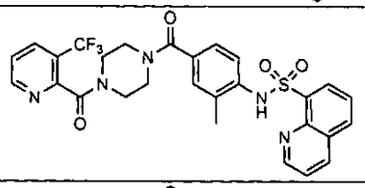
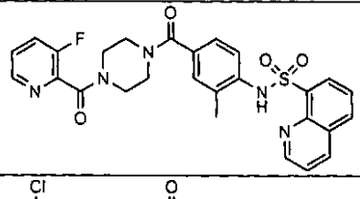
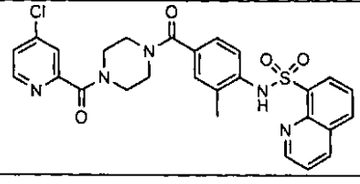
Compuesto	AC_{50}
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	E

FIGURA 1

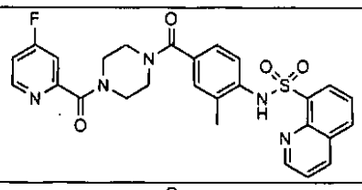
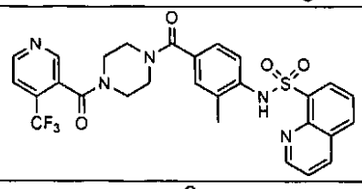
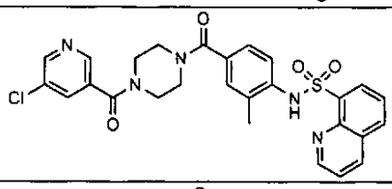
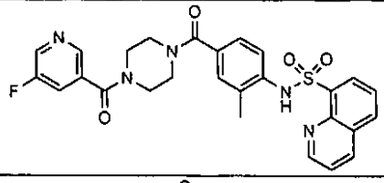
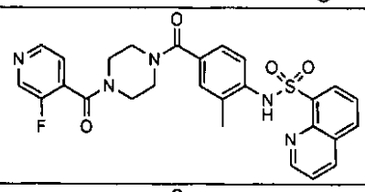
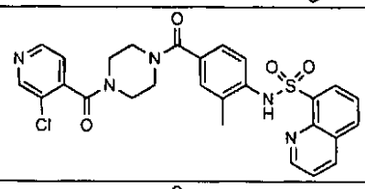
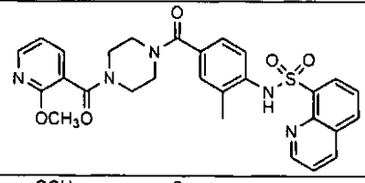
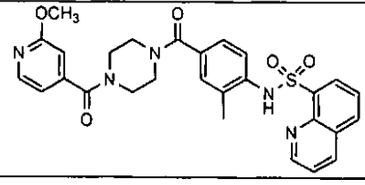
Compuesto	AC_{50}
	E
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

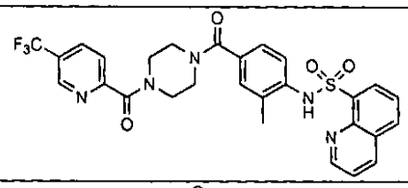
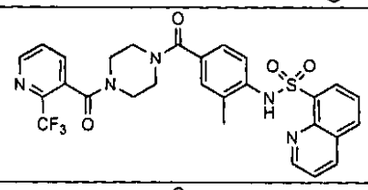
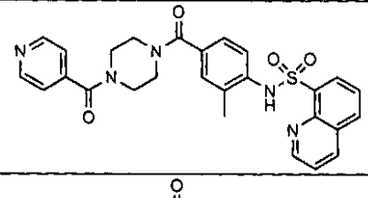
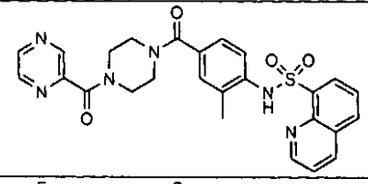
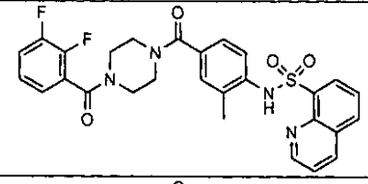
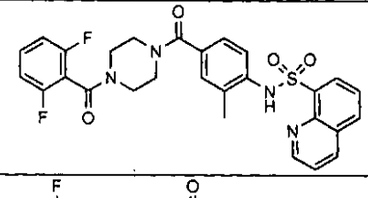
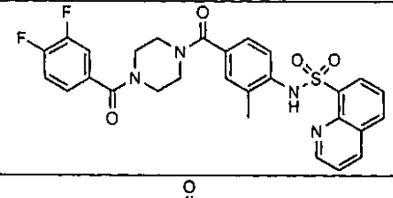
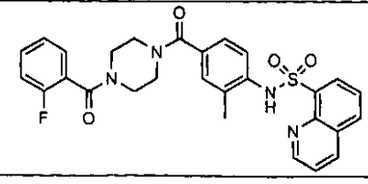
Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

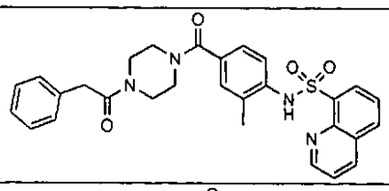
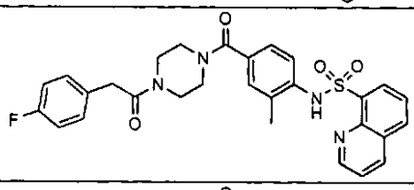
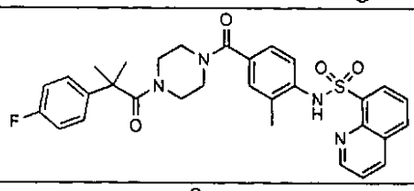
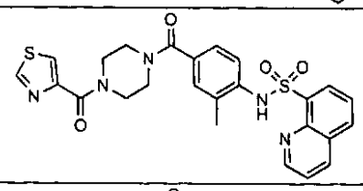
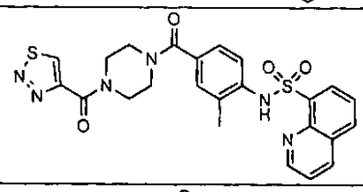
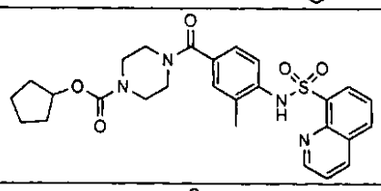
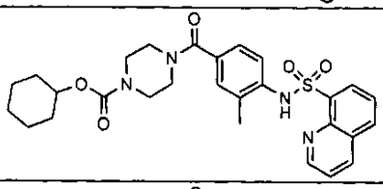
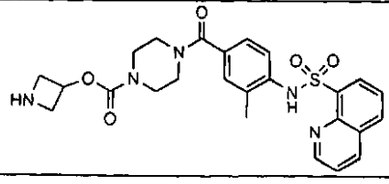
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	C
	D

FIGURA 1

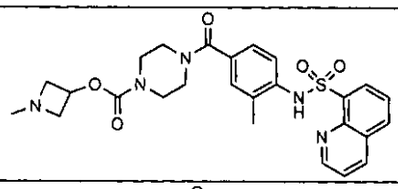
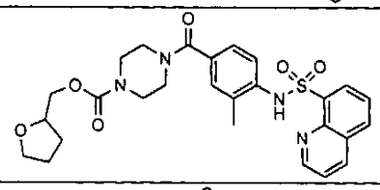
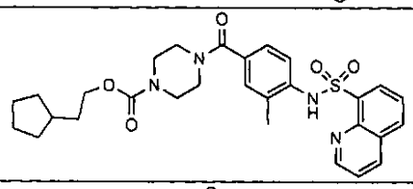
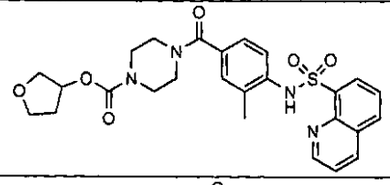
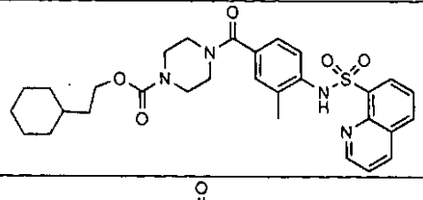
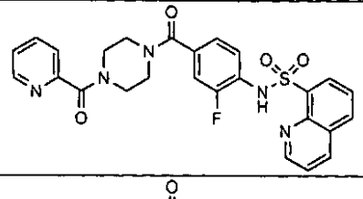
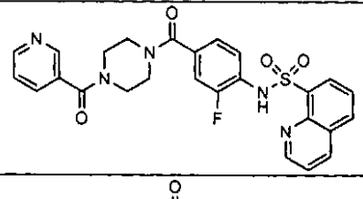
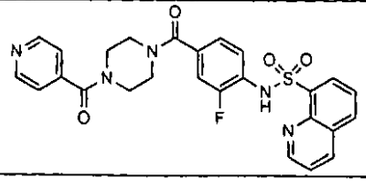
Compuesto	AC_{50}
	D
	B
	B
	D
	C
	B
	C
	D

FIGURA 1

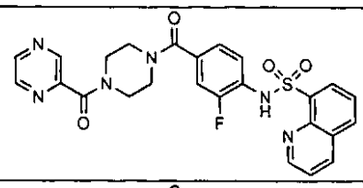
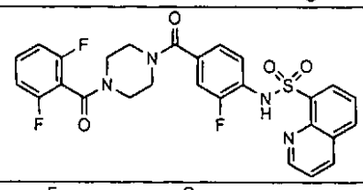
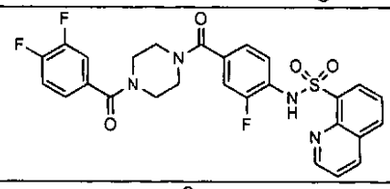
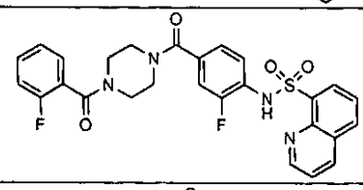
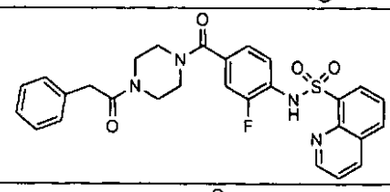
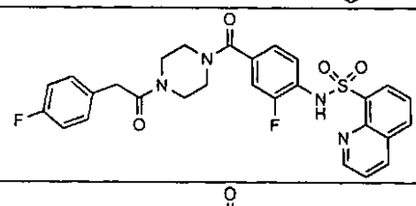
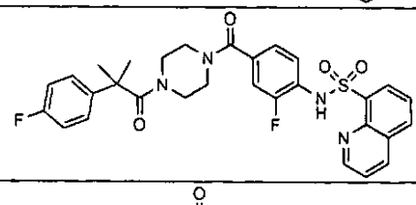
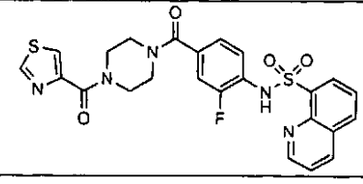
Compuesto	AC_{50}
	C
	B
	B
	B
	D
	B
	B
	B

FIGURA 1

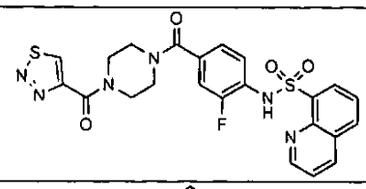
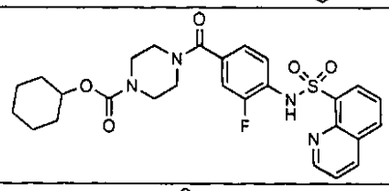
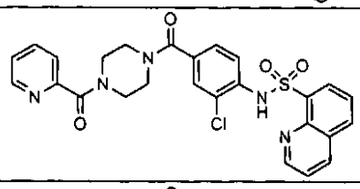
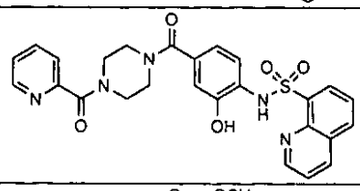
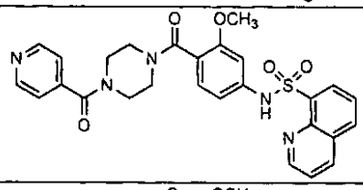
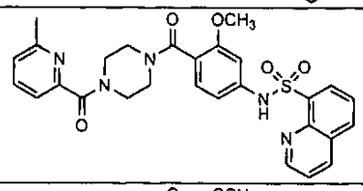
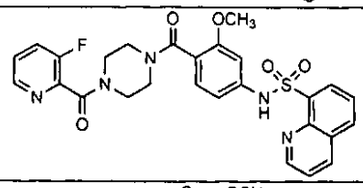
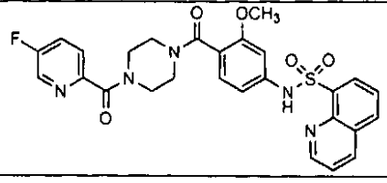
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	C
	A
	B
	A
	B
	B

FIGURA 1

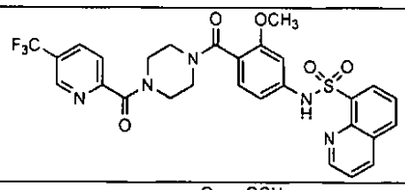
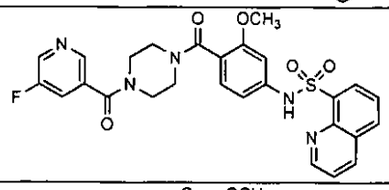
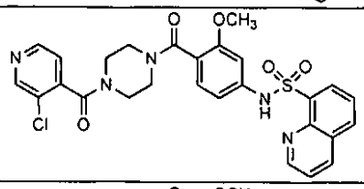
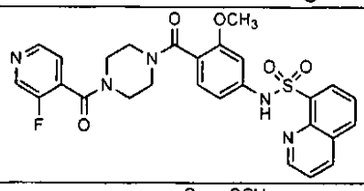
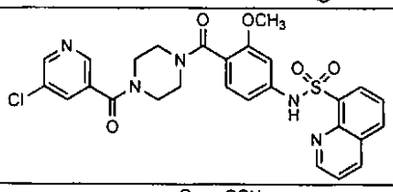
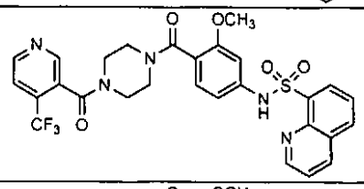
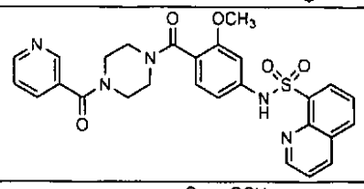
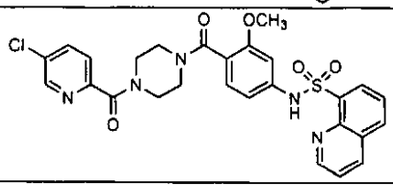
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	B
	A
	B
	B
	B

FIGURA 1

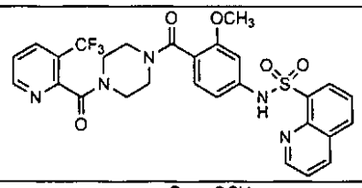
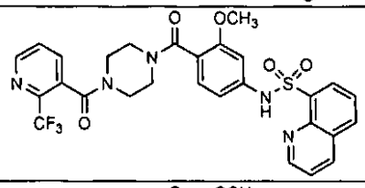
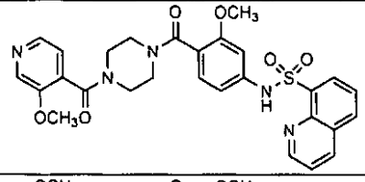
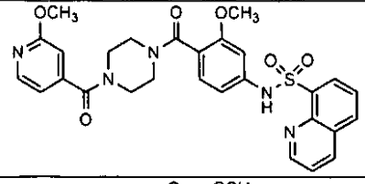
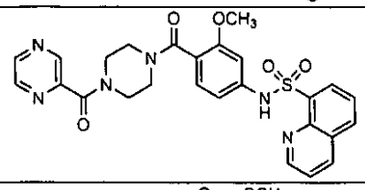
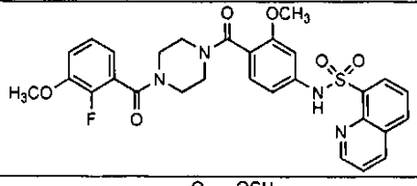
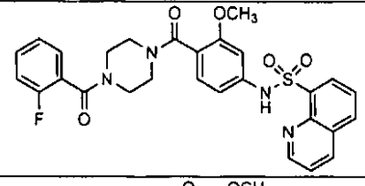
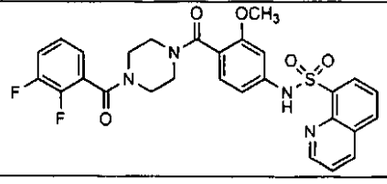
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	A
	B
	B
	A
	B
	A

FIGURA 1

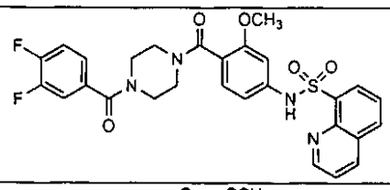
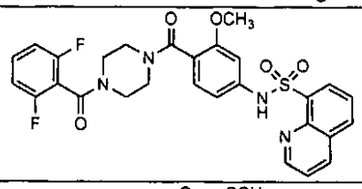
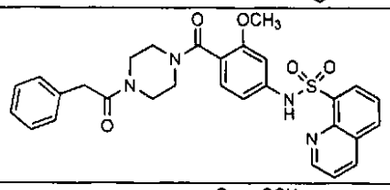
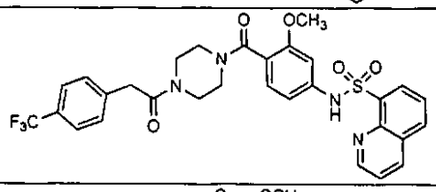
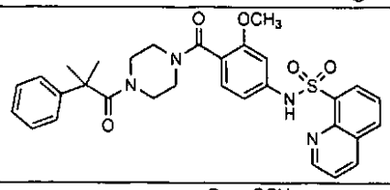
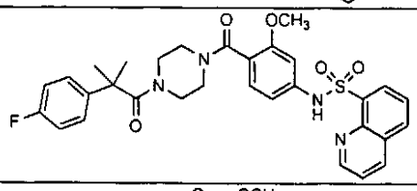
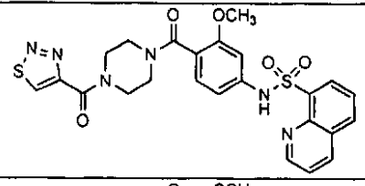
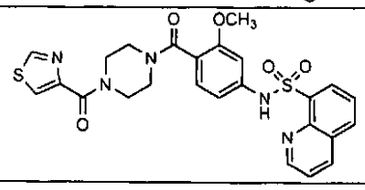
Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	A
	C
	B
	B
	A
	A

FIGURA 1

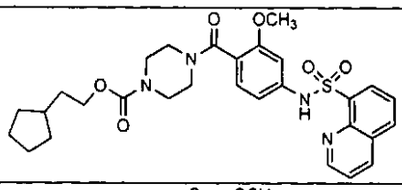
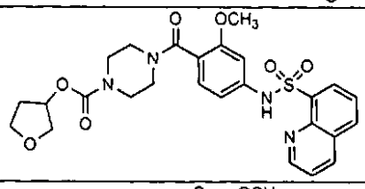
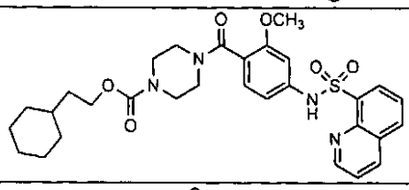
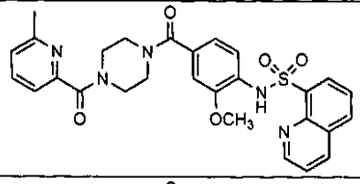
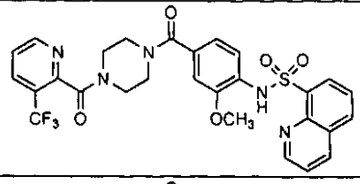
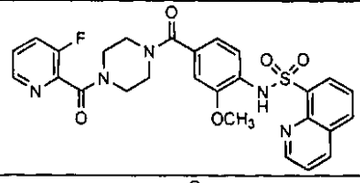
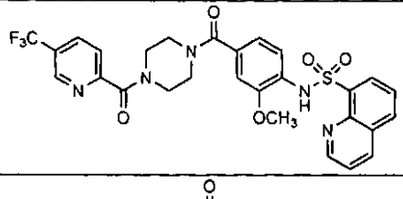
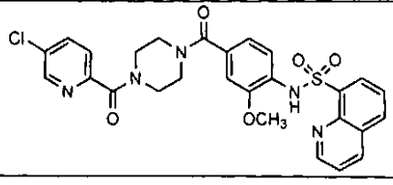
Compuesto	AC_{50}
	A
	B
	B
	A
	B
	B
	B
	B

FIGURA 1

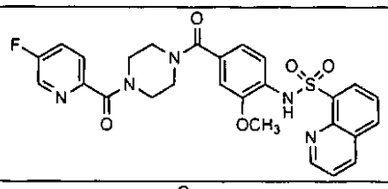
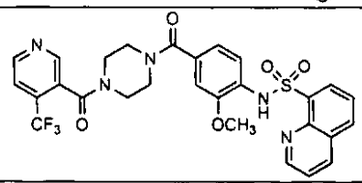
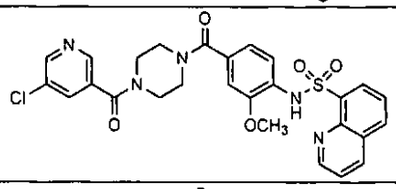
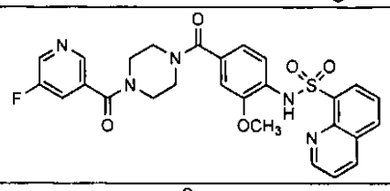
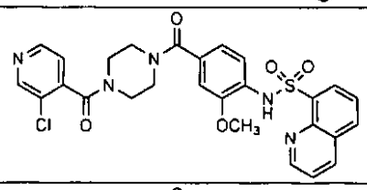
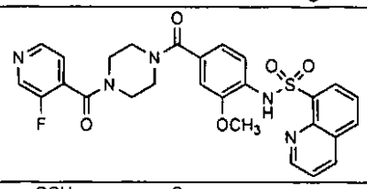
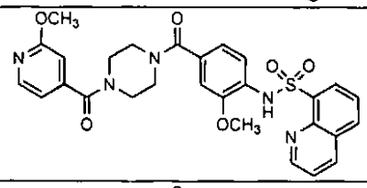
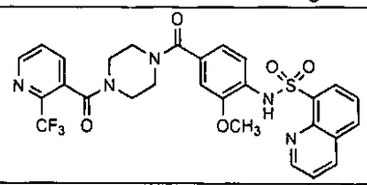
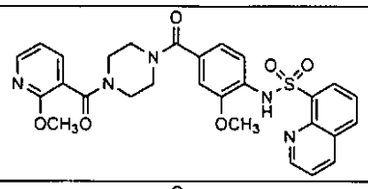
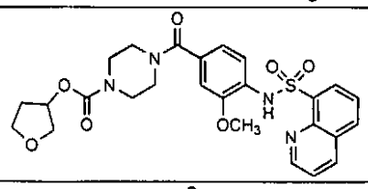
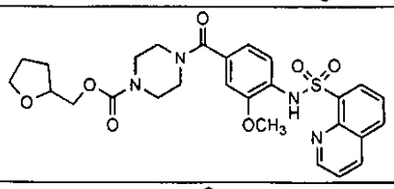
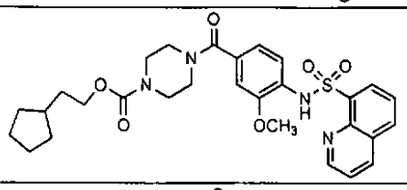
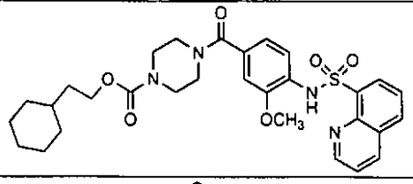
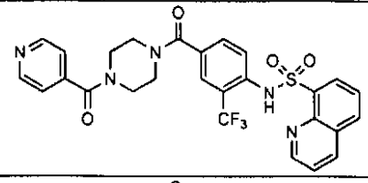
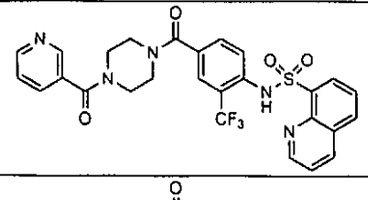
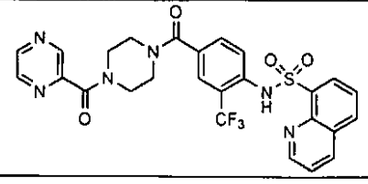
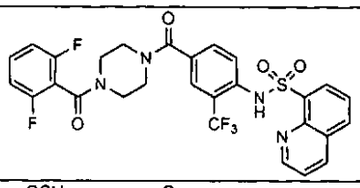
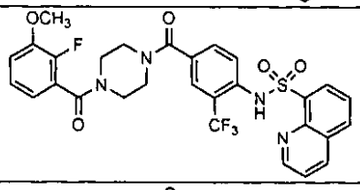
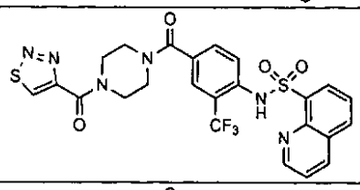
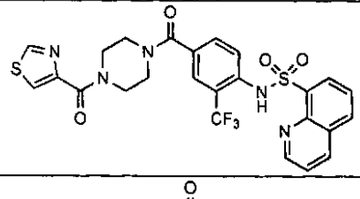
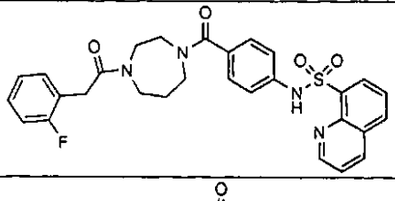
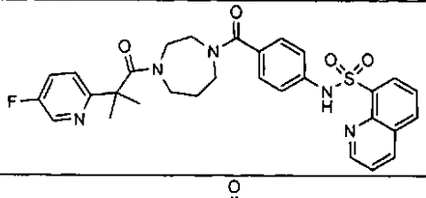
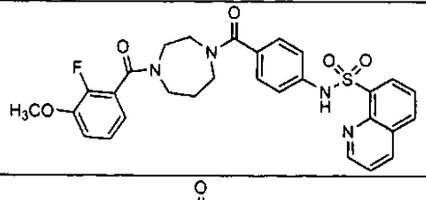
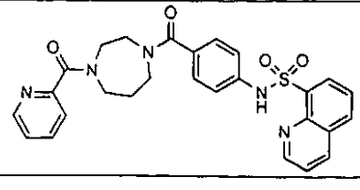
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	E
	B
	A
	B
	D
	D
	D

000422

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	E
	D
	D
	D
	
	B
	C

000423

FIGURA 1

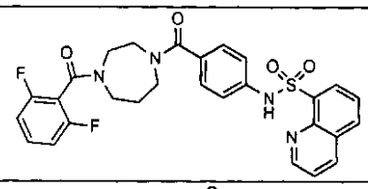
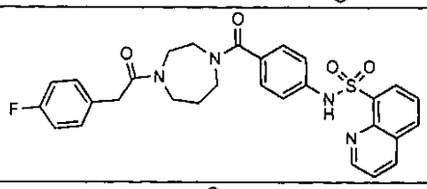
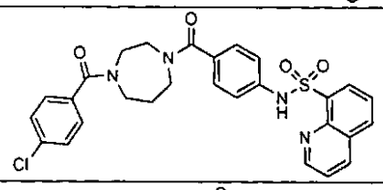
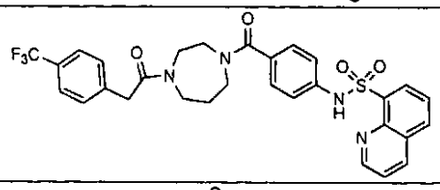
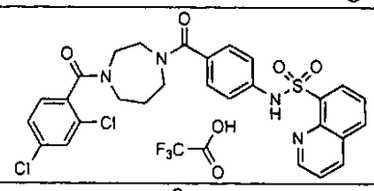
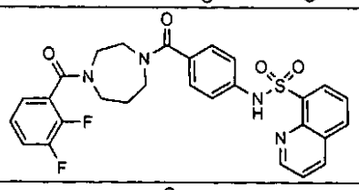
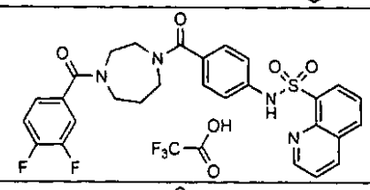
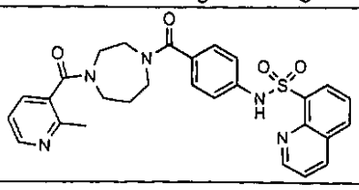
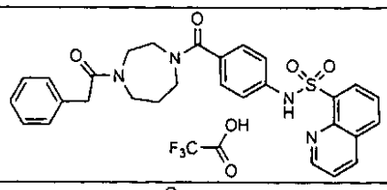
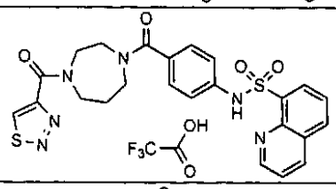
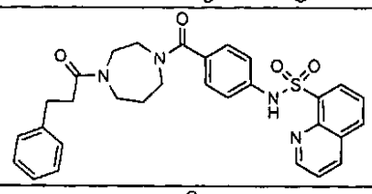
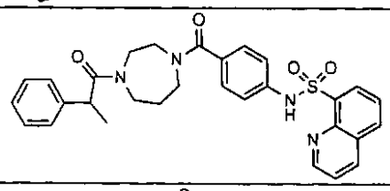
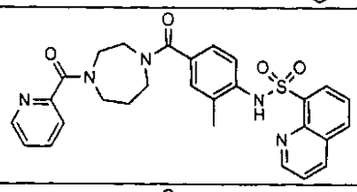
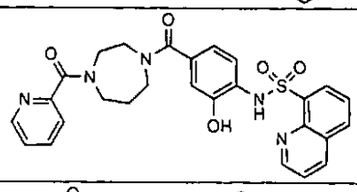
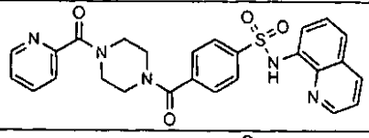
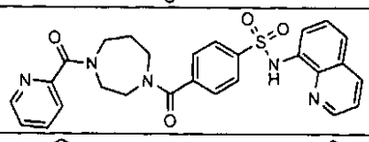
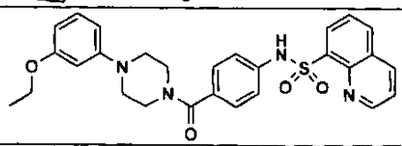
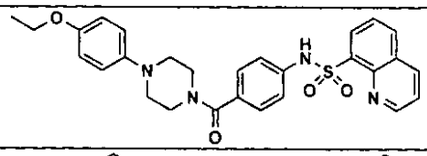
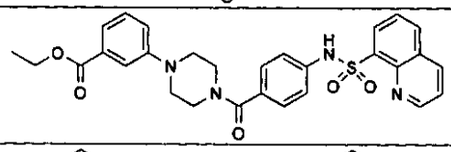
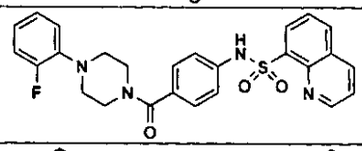
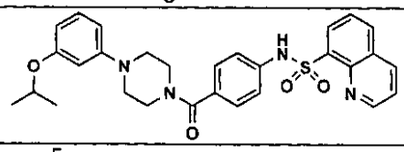
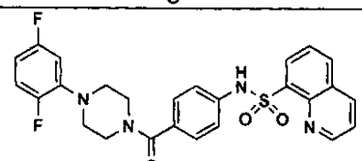
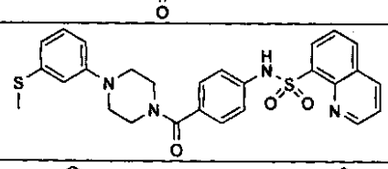
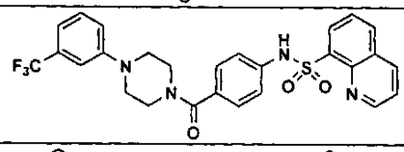
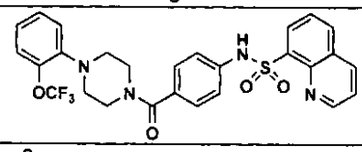
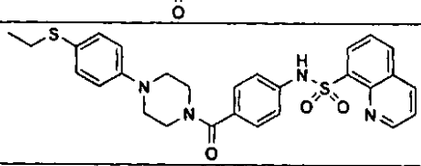
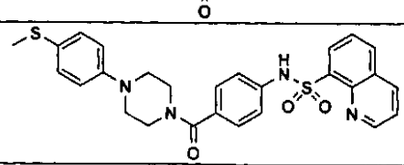
Compuesto	AC_{50}
	A
	B
	B
	E
	B
	A
	B
	B

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	D
	A

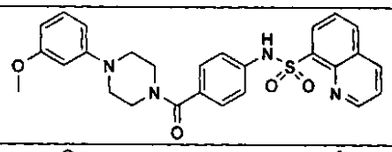
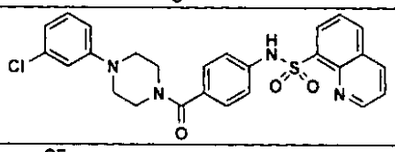
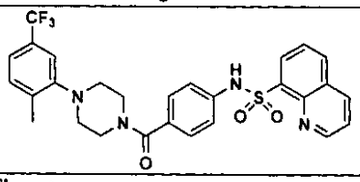
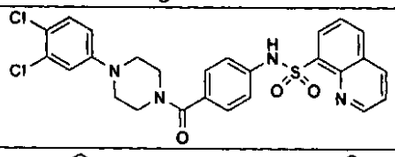
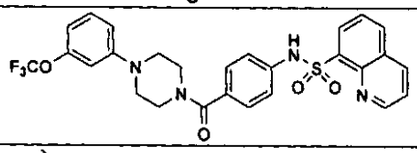
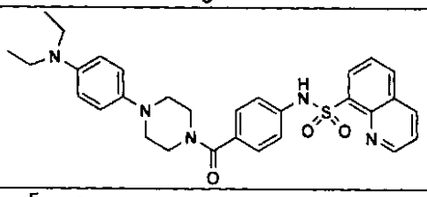
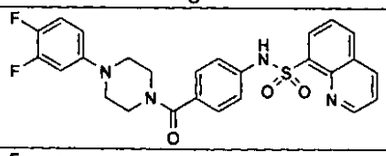
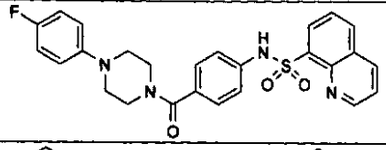
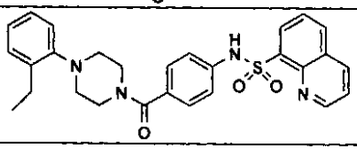
000425

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	B
	B

000426

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	B
	B
	B
	D
	A
	A
	A

000427

FIGURA 1

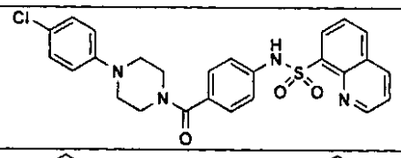
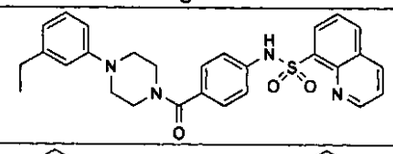
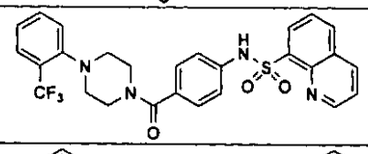
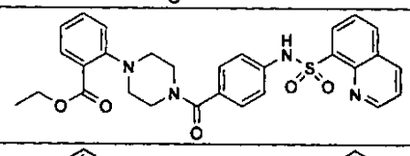
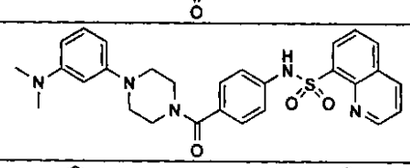
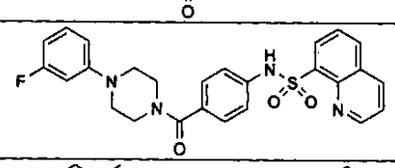
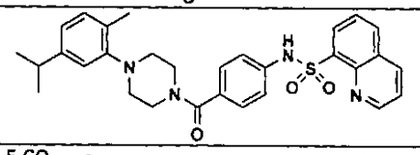
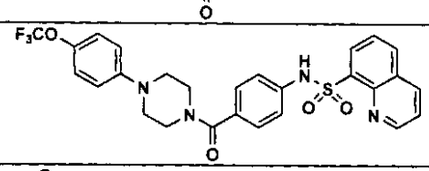
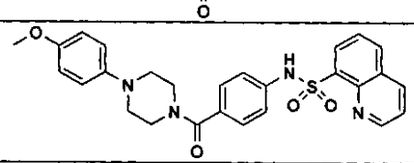
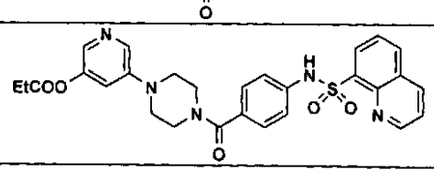
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	E

FIGURA 1

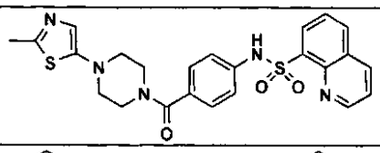
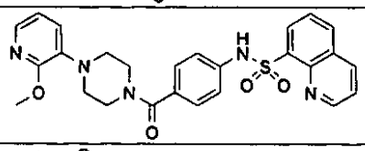
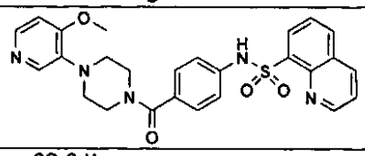
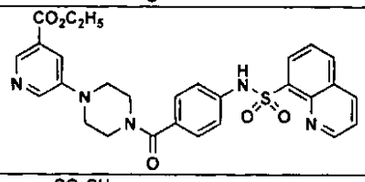
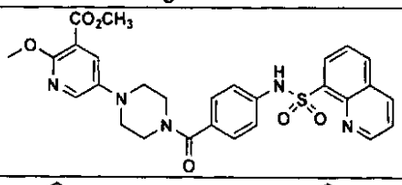
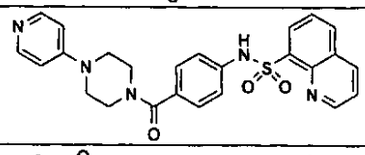
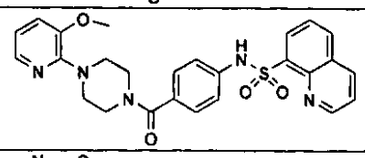
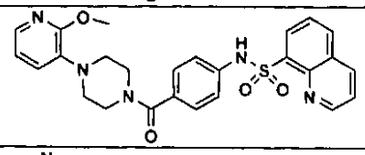
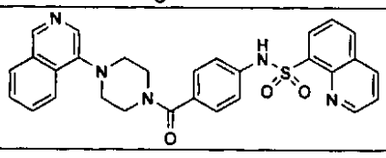
Compuesto	AC_{50}
	D
	A
	B
	D
	A
	E
	A
	A
	A

FIGURA 1

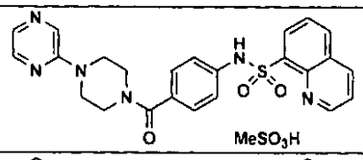
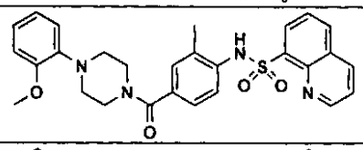
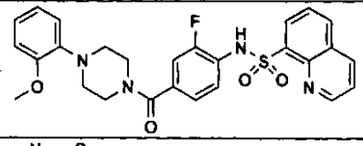
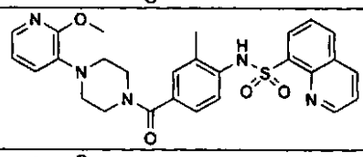
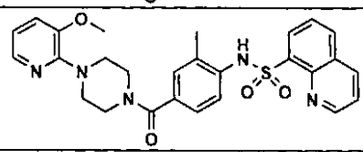
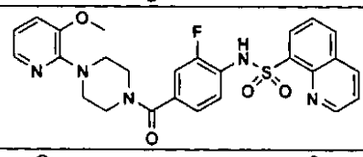
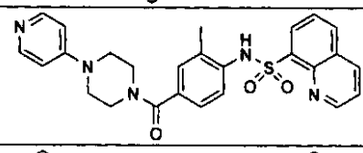
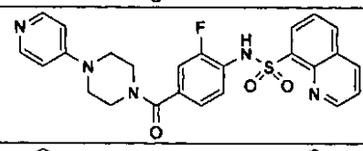
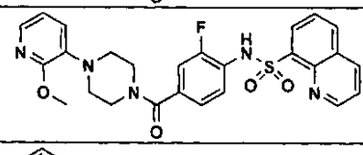
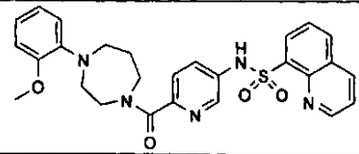
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	B
	A
	A
	E
	E
	D
	E
	C

FIGURA 1

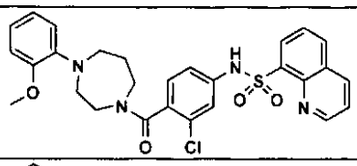
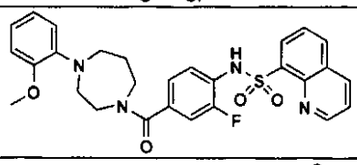
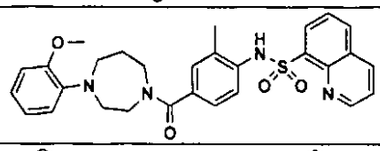
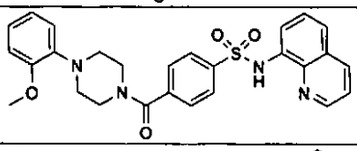
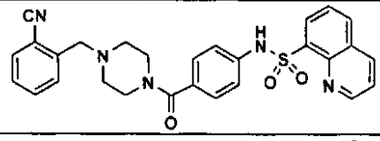
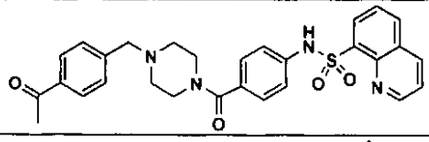
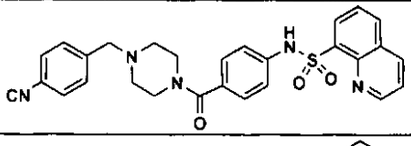
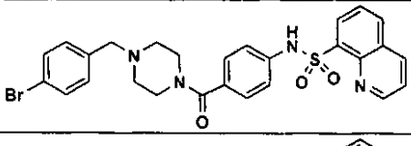
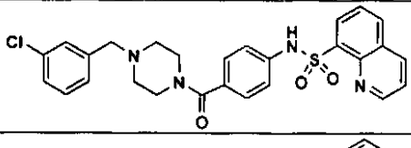
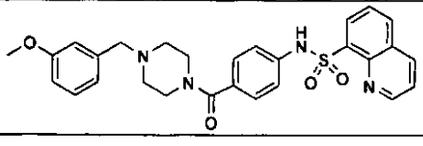
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

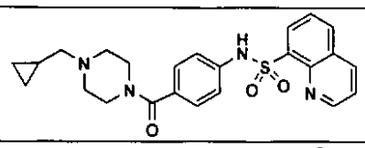
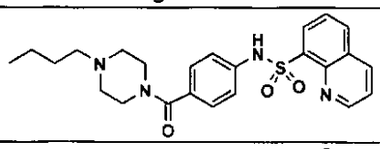
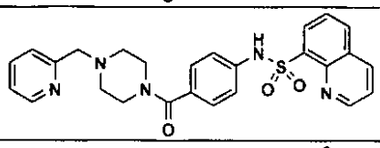
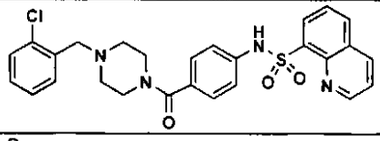
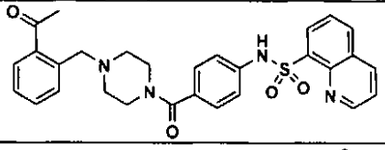
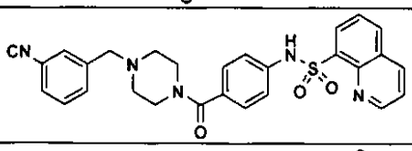
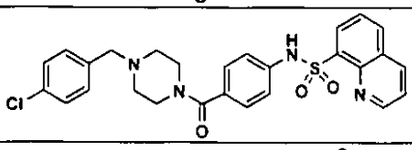
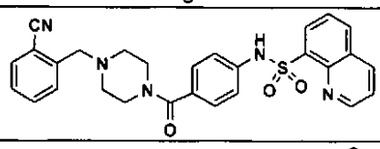
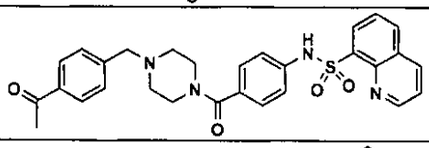
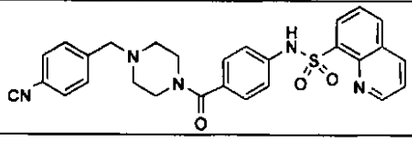
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

FIGURA 1

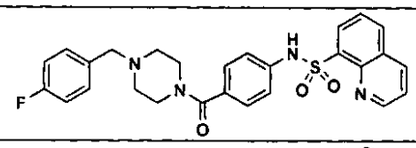
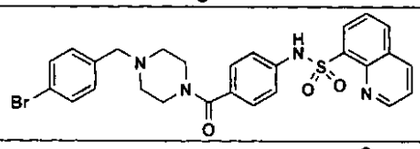
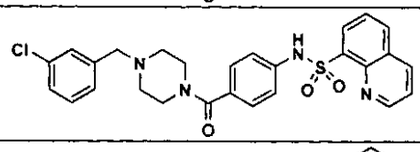
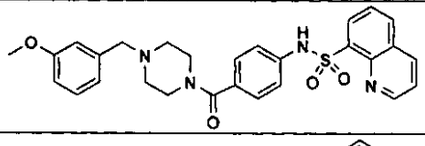
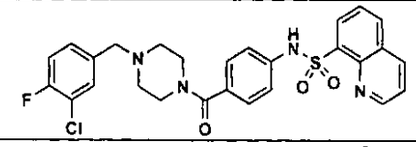
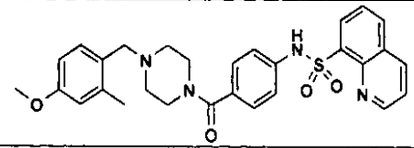
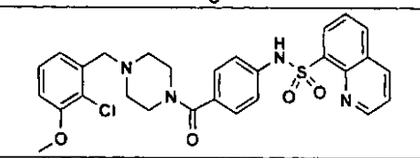
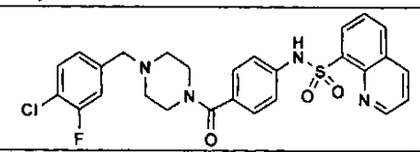
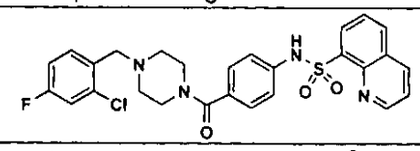
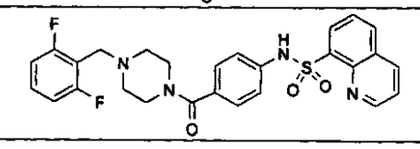
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	A
	B
	A

FIGURA 1

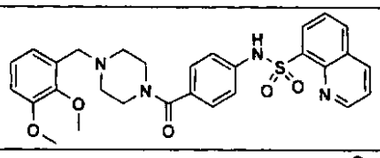
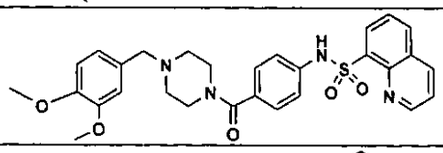
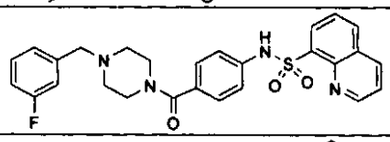
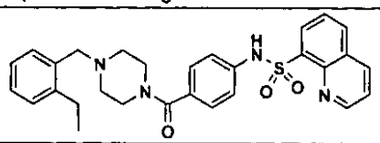
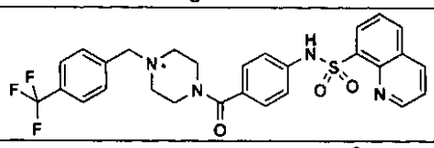
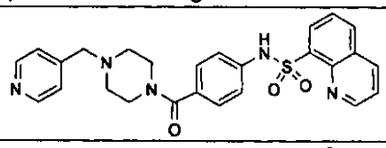
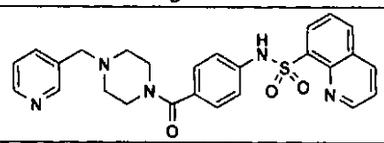
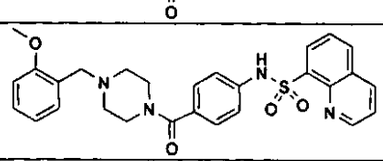
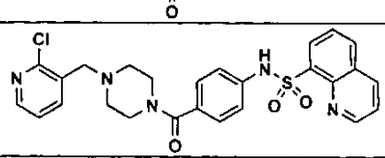
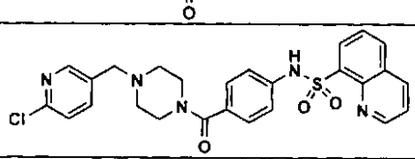
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	A
	B
	B
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

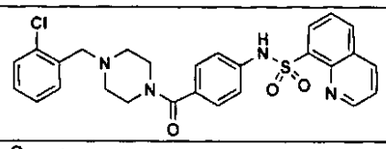
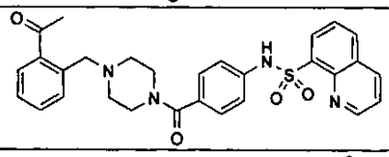
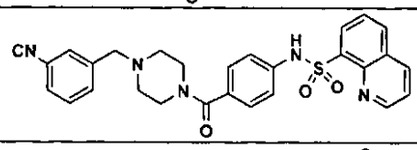
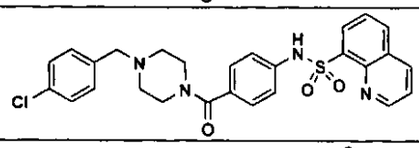
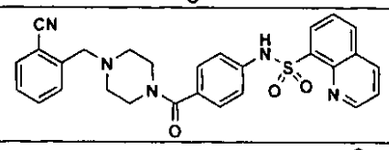
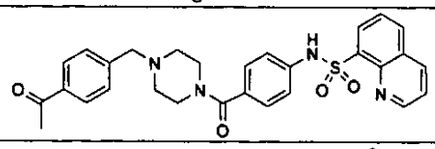
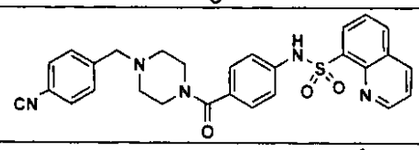
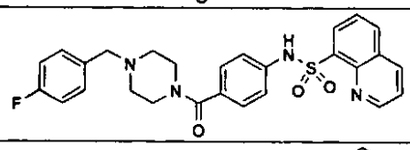
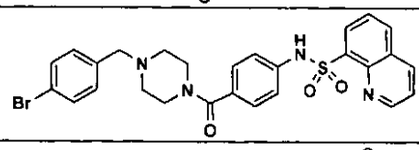
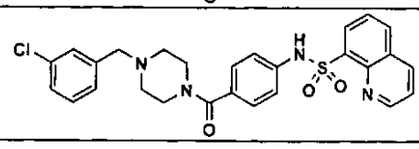
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

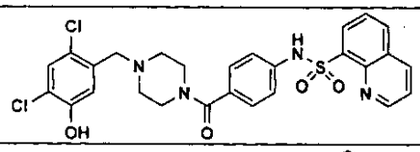
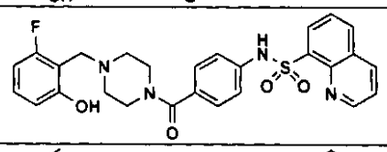
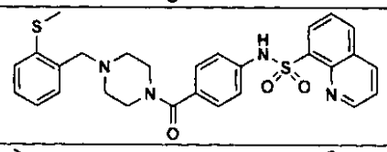
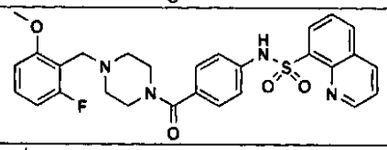
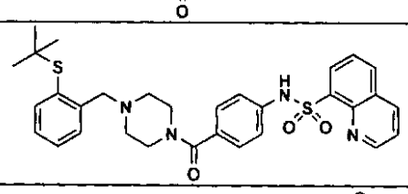
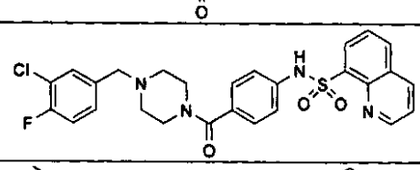
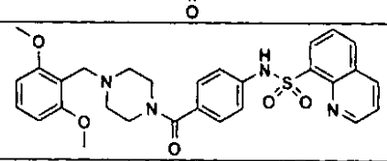
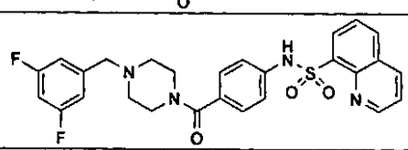
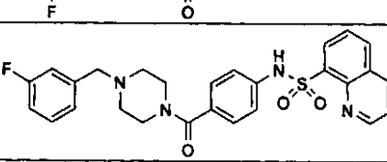
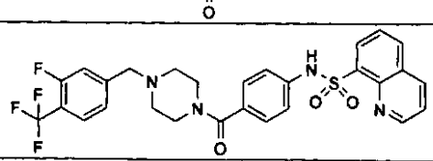
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

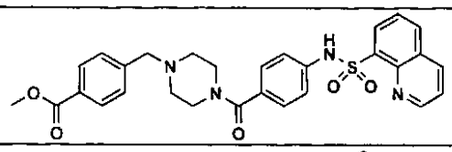
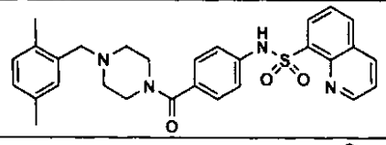
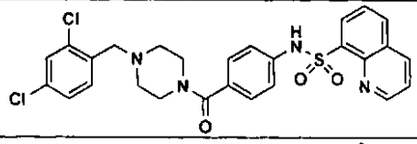
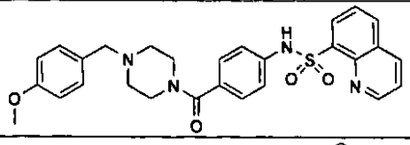
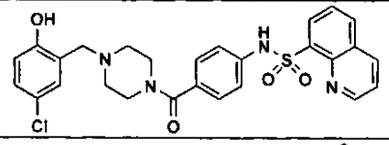
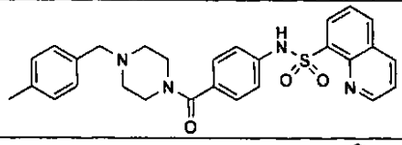
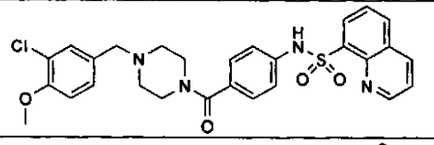
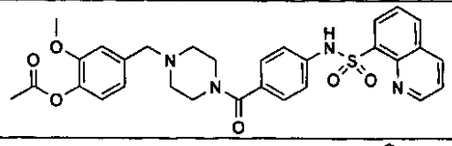
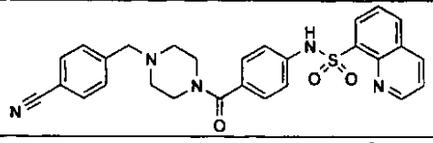
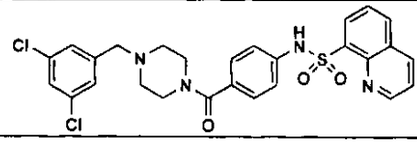
Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A

FIGURA 1

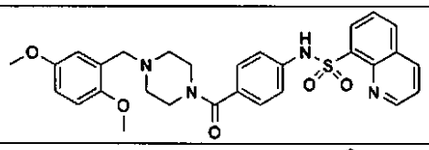
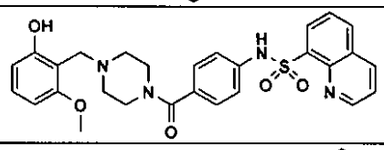
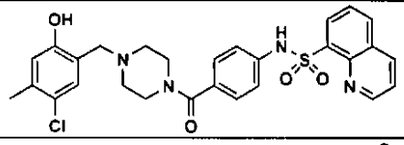
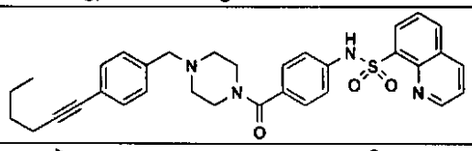
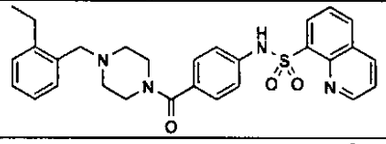
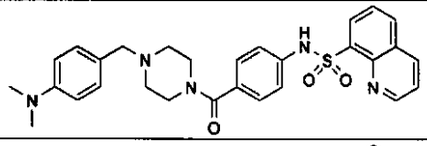
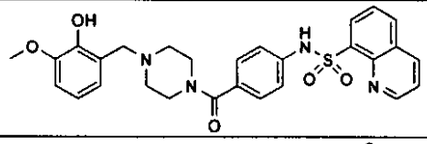
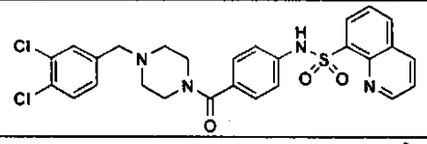
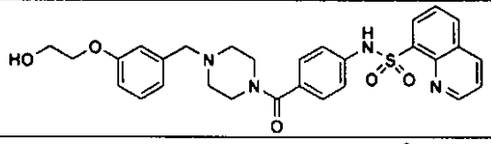
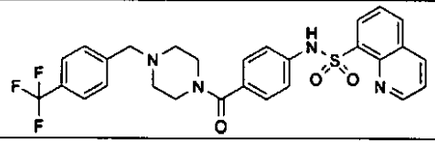
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	B

FIGURA 1

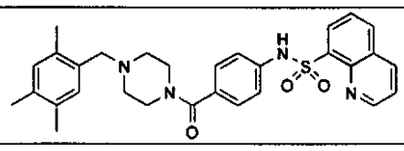
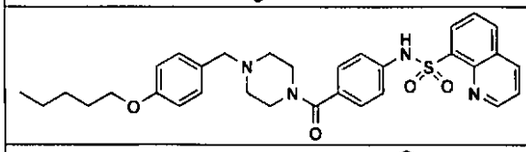
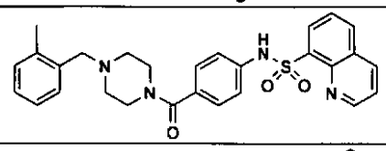
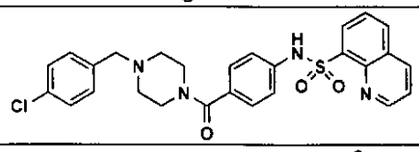
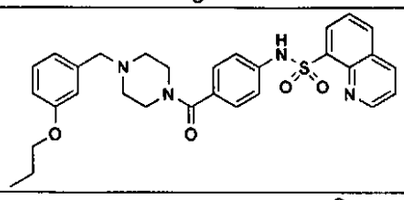
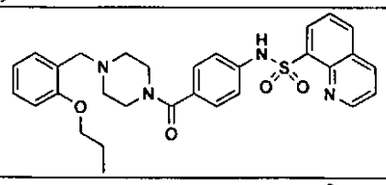
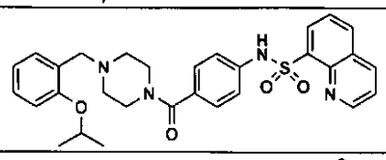
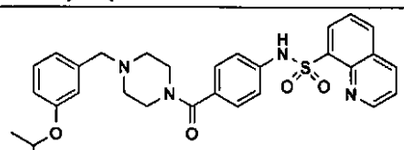
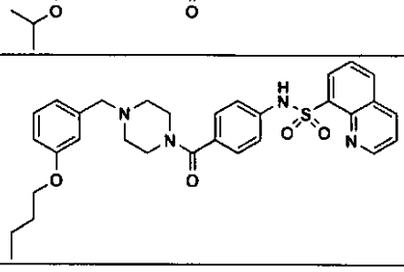
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	A
	A
	B
	B
	B
	B
	B

FIGURA 1

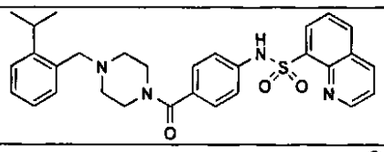
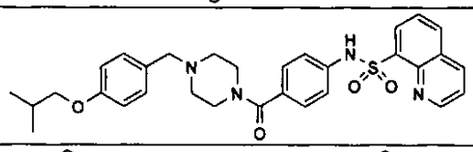
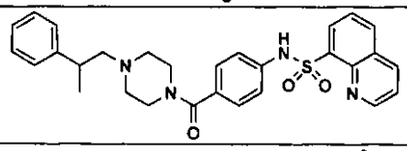
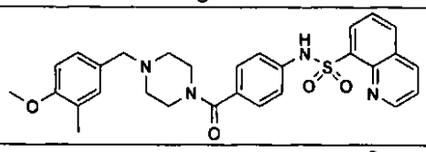
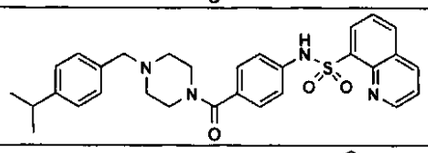
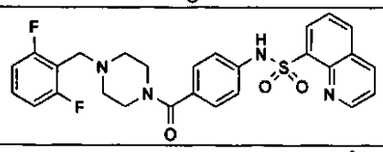
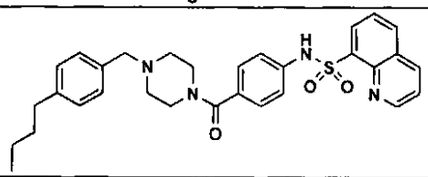
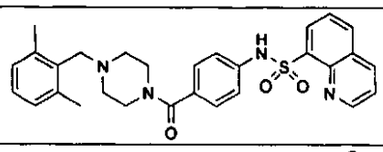
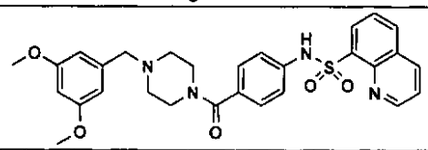
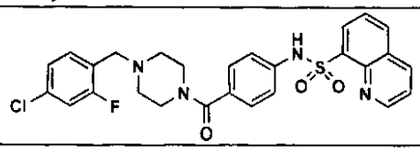
Compuesto	AC_{50}
	B
	C
	A
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	A

FIGURA 1

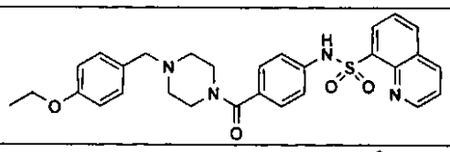
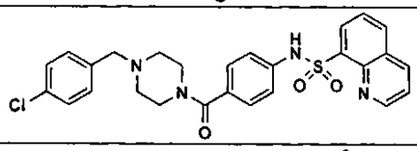
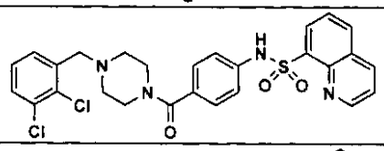
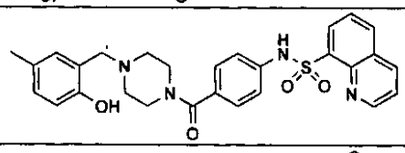
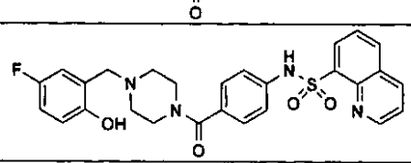
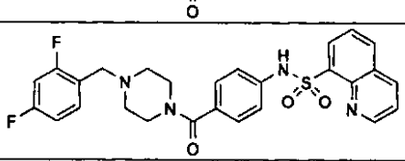
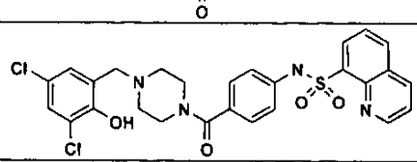
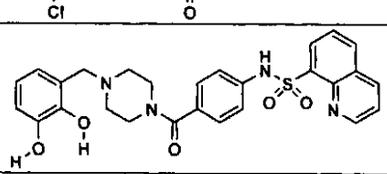
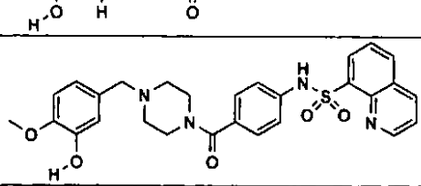
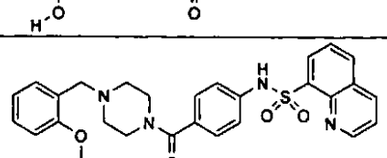
Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

FIGURA 1

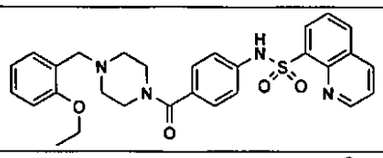
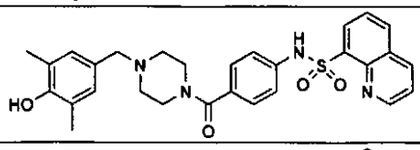
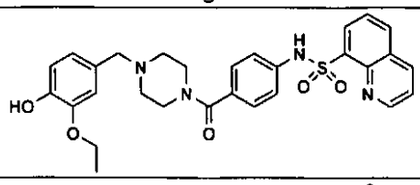
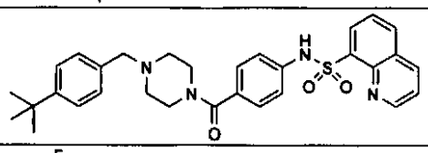
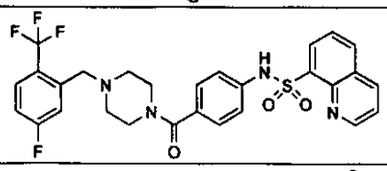
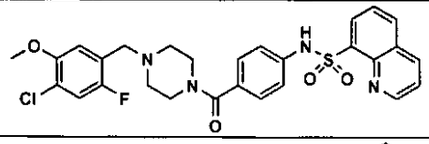
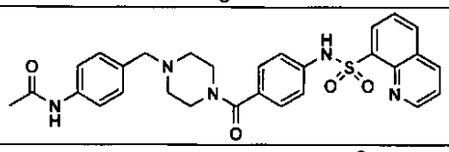
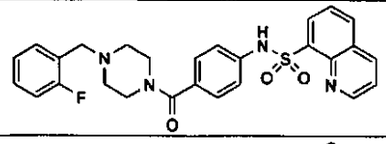
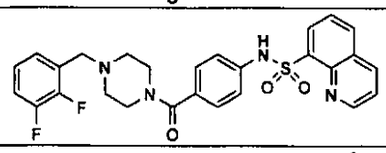
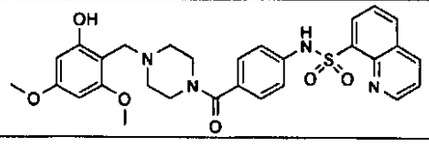
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	B

FIGURA 1

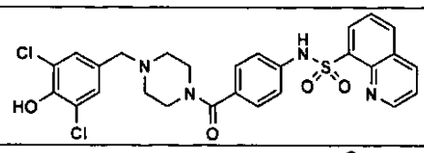
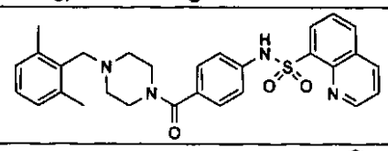
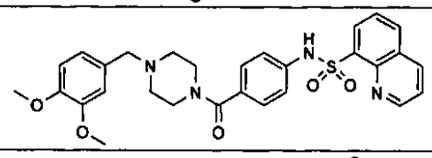
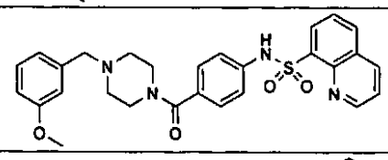
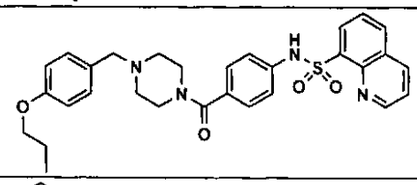
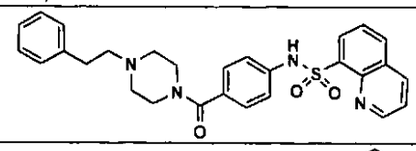
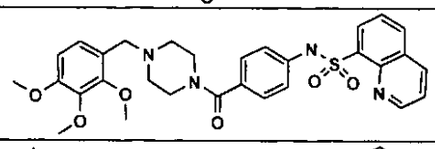
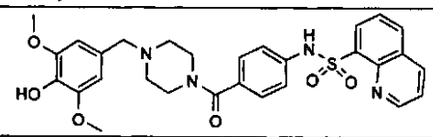
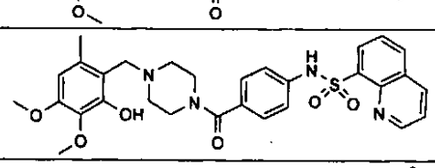
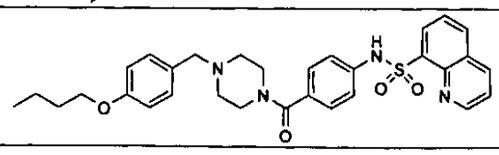
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	B
	A
	B
	A
	D
	B
	C
	B

FIGURA 1

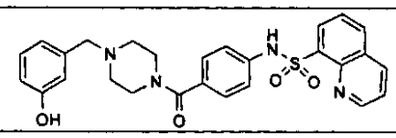
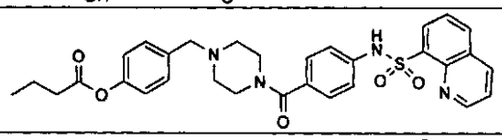
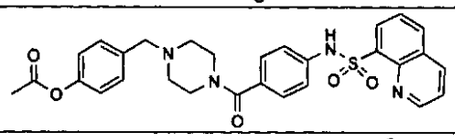
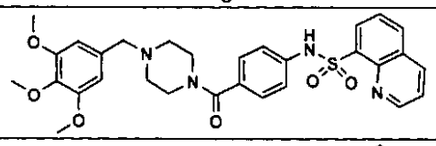
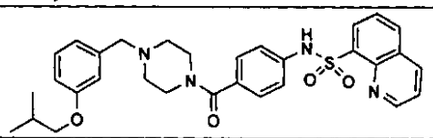
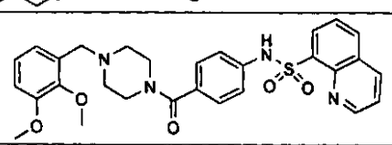
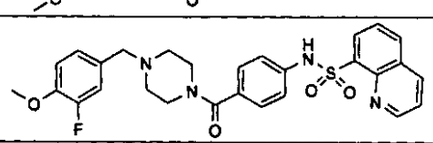
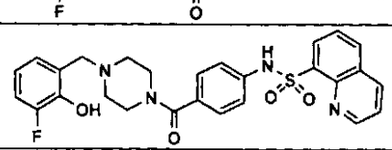
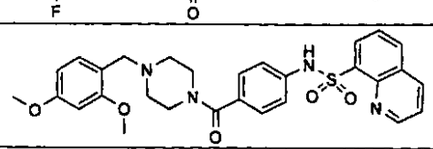
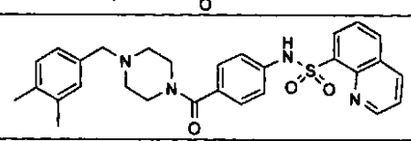
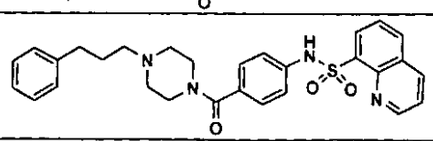
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	D
	B
	B
	A
	A
	B
	A
	A

FIGURA 1

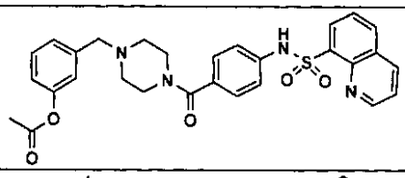
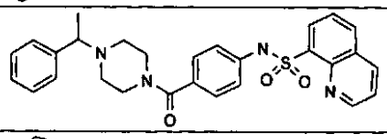
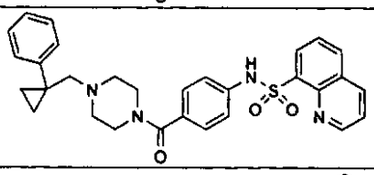
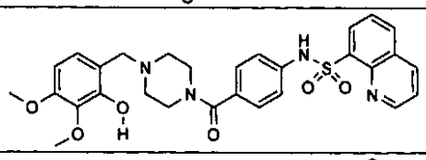
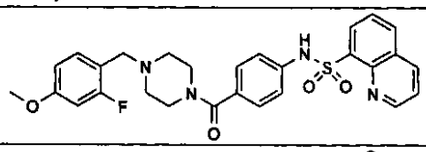
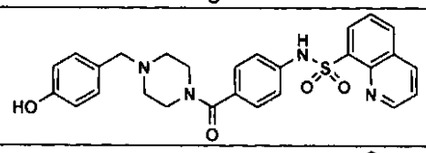
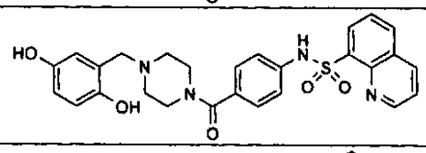
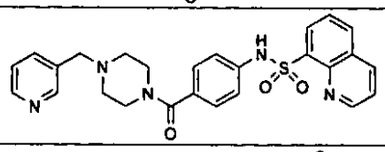
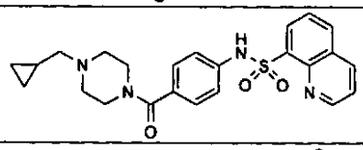
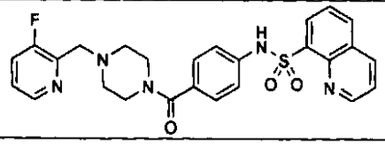
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

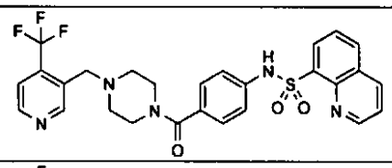
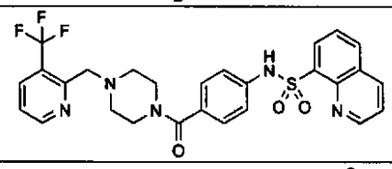
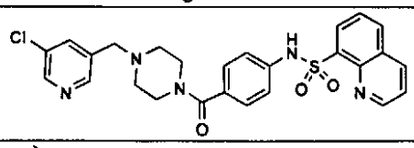
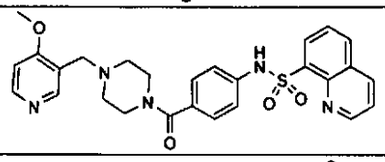
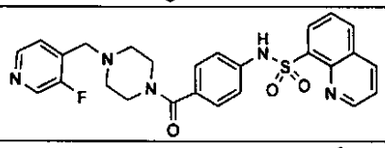
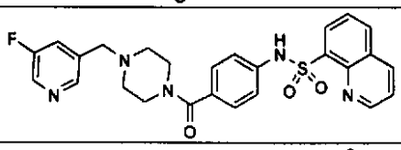
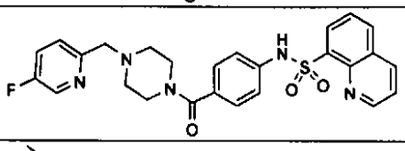
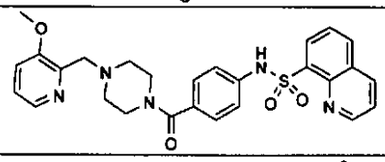
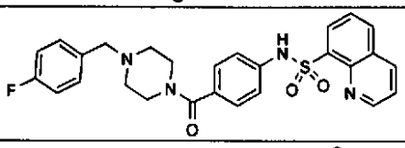
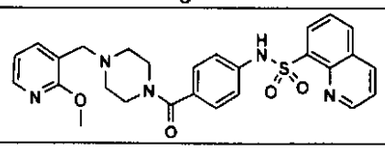
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

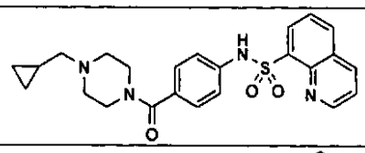
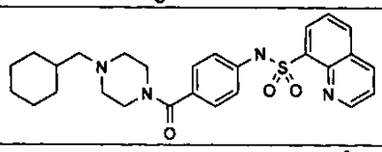
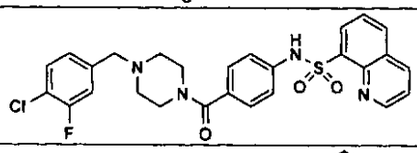
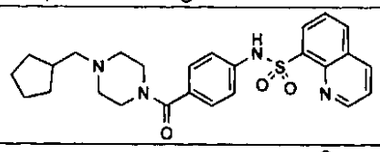
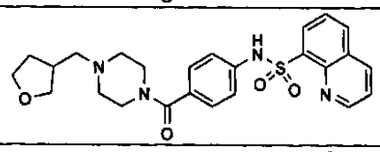
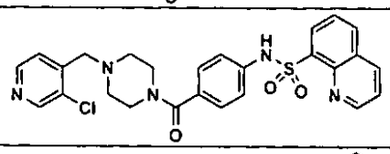
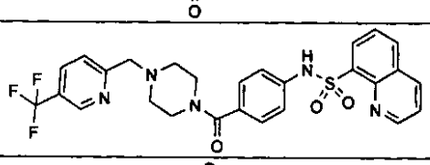
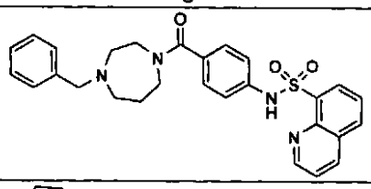
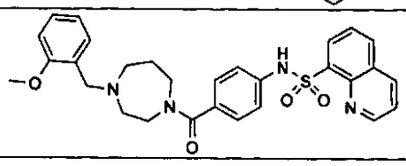
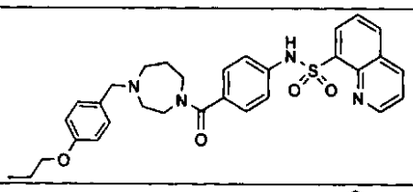
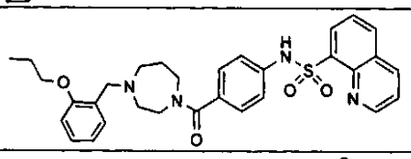
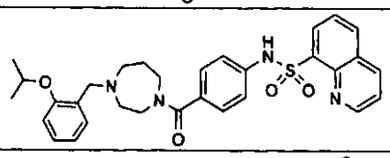
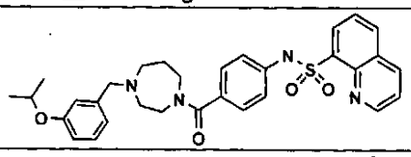
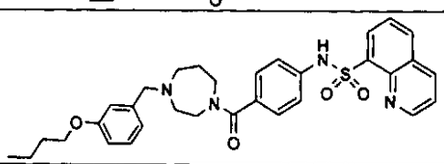
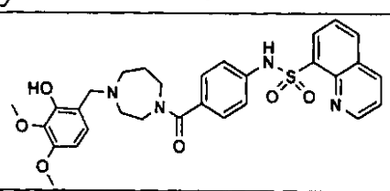
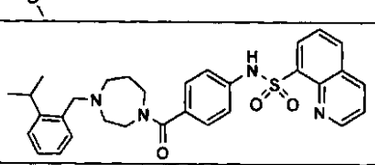
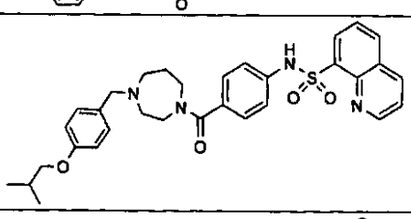
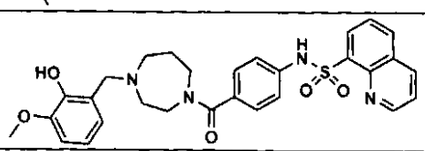
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	D
	D
	D
	B
	D
	B

000448

FIGURA 1

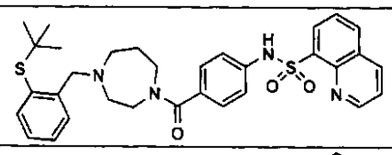
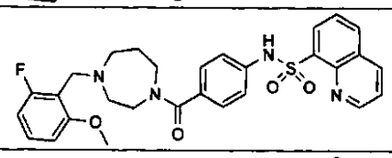
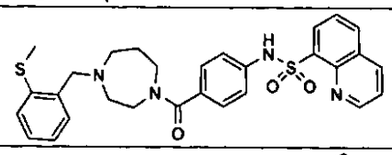
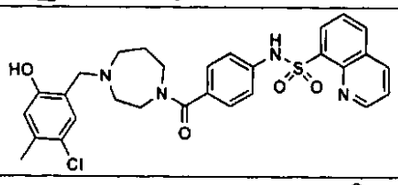
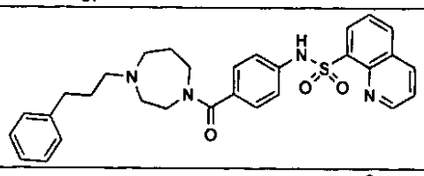
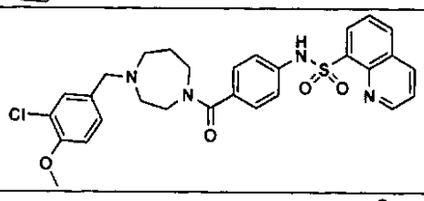
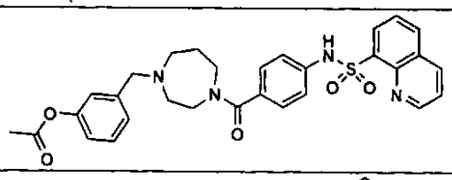
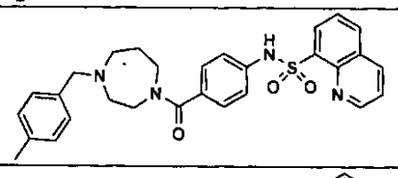
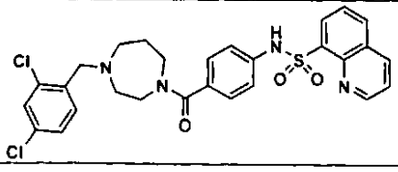
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	B
	C
	D
	D
	B
	D
	A

FIGURA 1

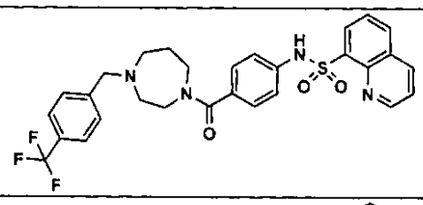
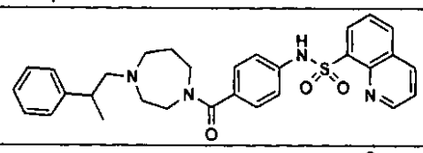
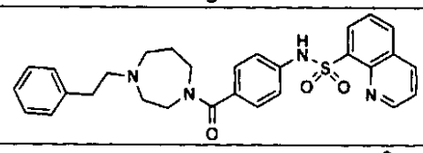
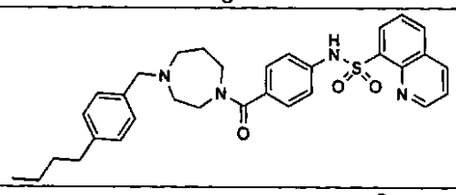
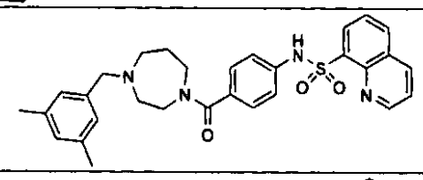
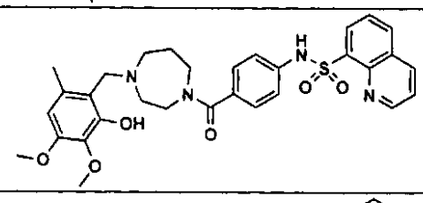
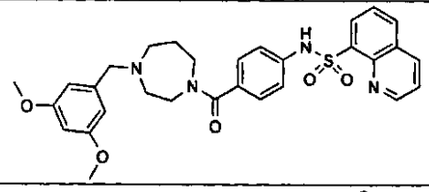
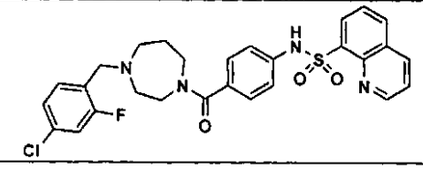
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	A
	D
	B
	D
	D
	B

FIGURA 1

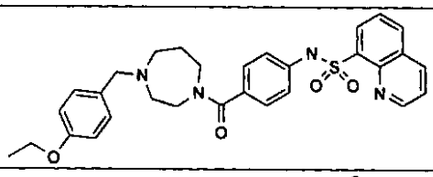
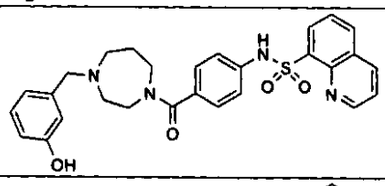
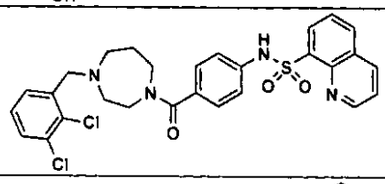
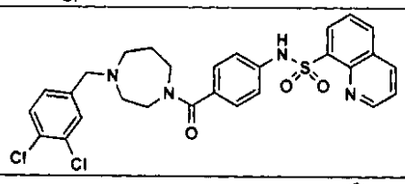
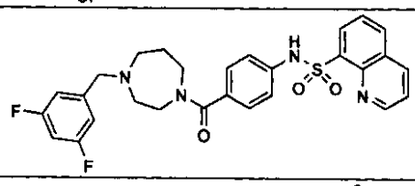
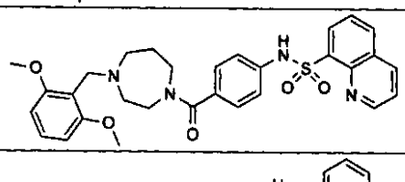
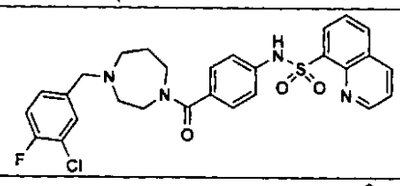
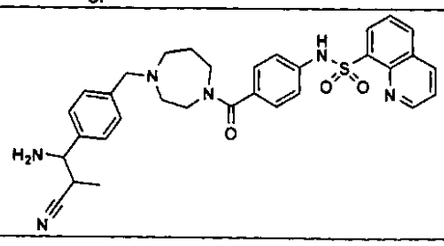
Compuesto	AC_{50}
	D
	A
	B
	B
	A
	E
	A
	D

FIGURA 1

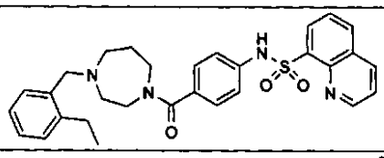
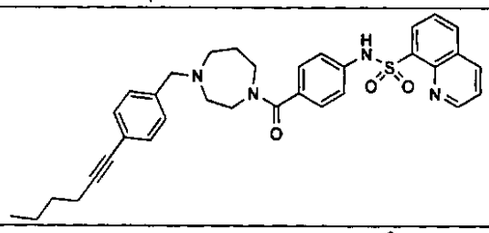
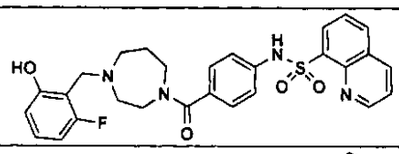
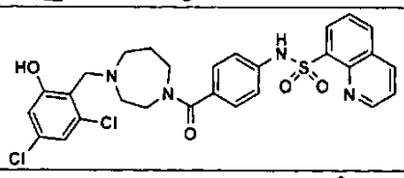
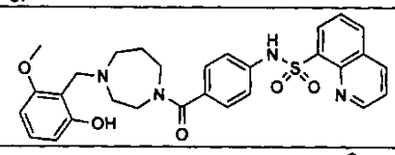
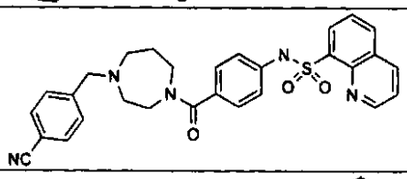
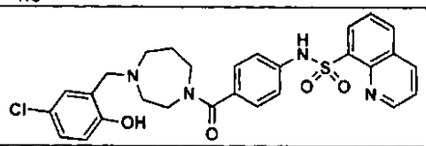
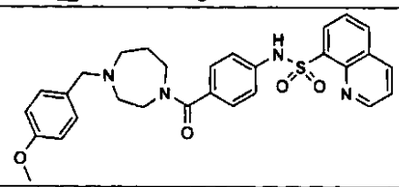
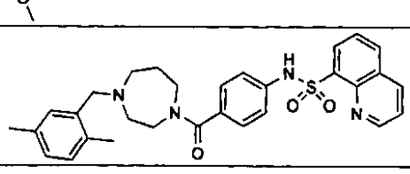
Compuesto	AC_{50}
	A
	B
	A
	B
	E
	B
	A
	B
	B

FIGURA 1

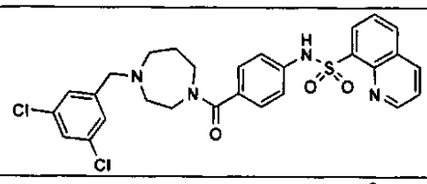
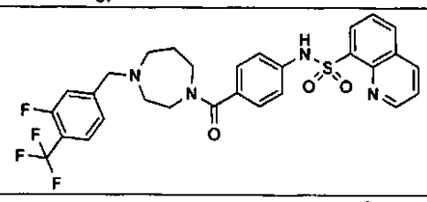
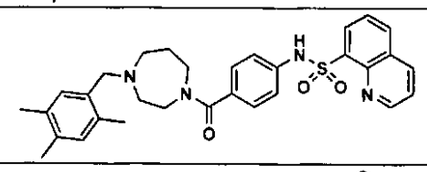
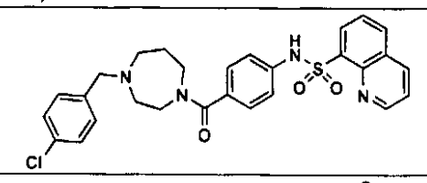
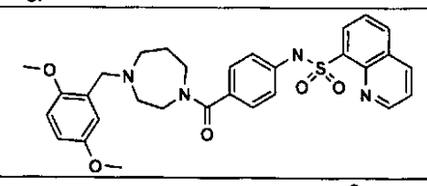
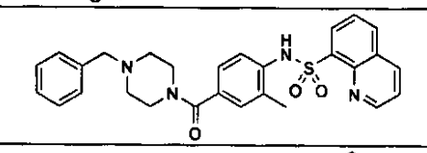
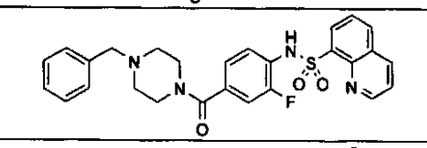
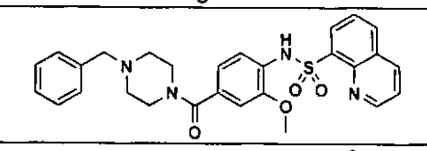
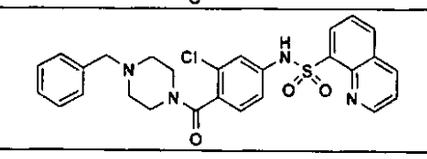
Compuesto	AC_{50}
	D
	D
	D
	B
	B
	A
	B
	A
	A

FIGURA 1

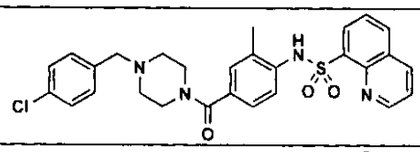
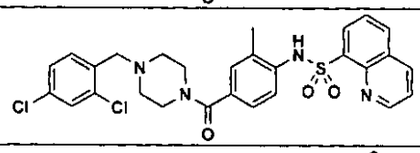
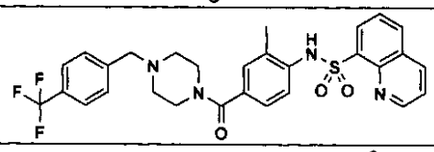
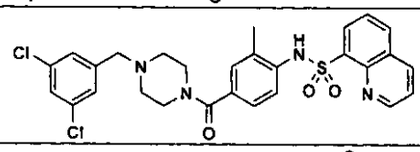
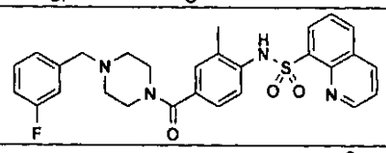
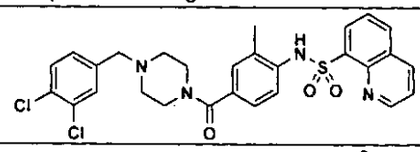
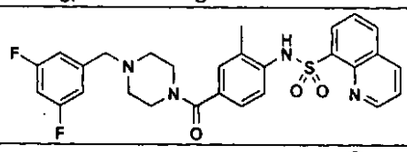
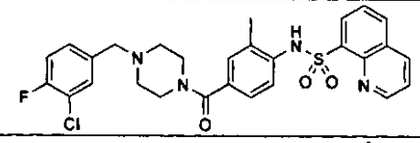
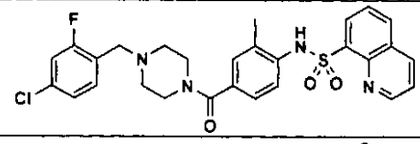
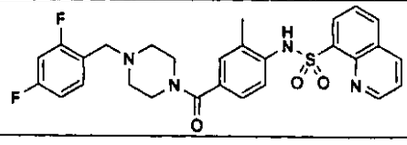
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

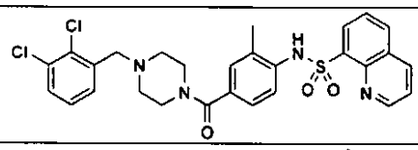
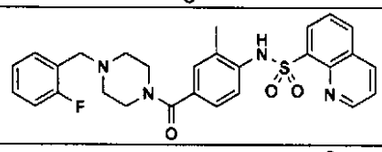
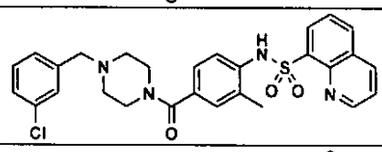
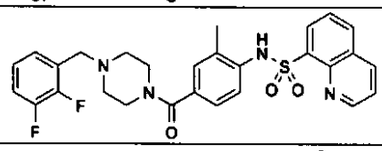
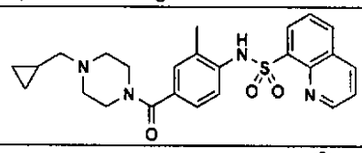
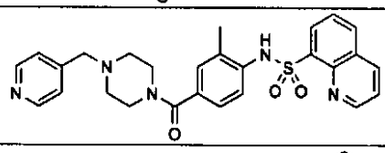
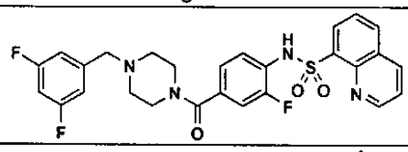
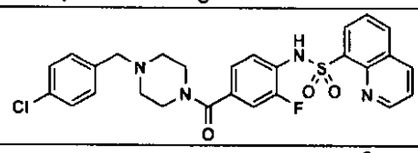
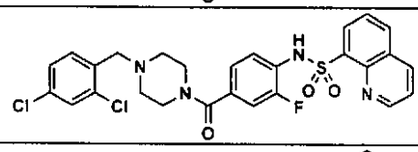
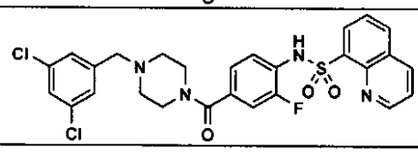
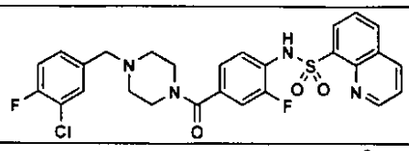
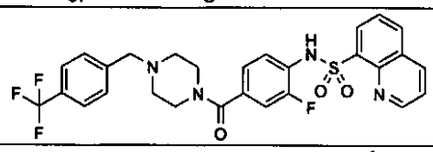
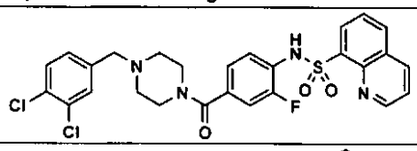
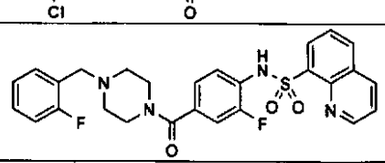
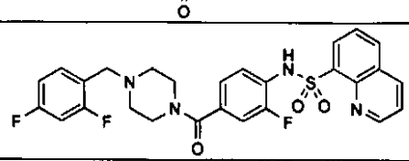
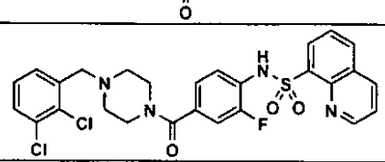
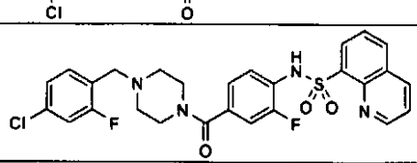
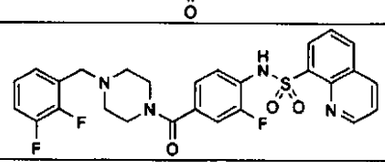
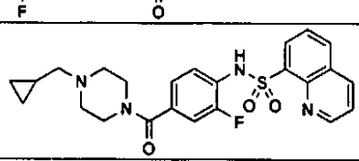
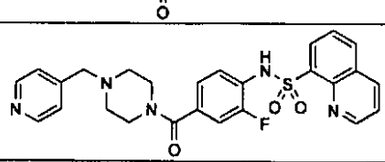
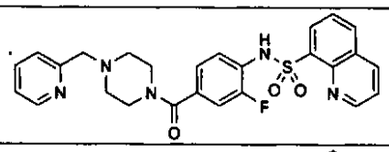
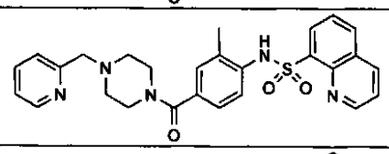
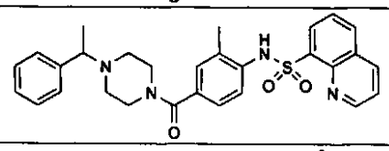
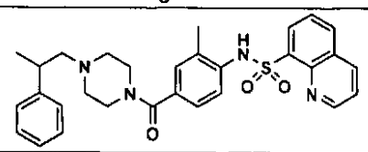
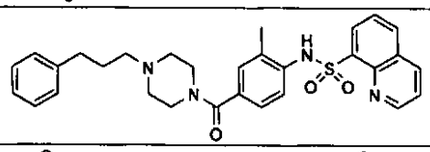
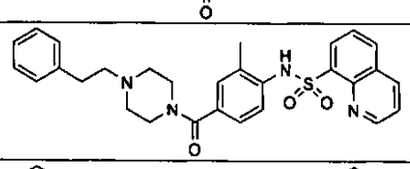
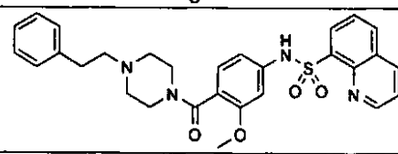
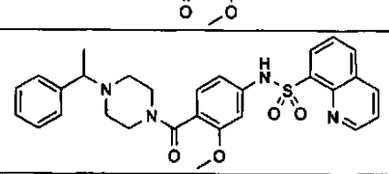
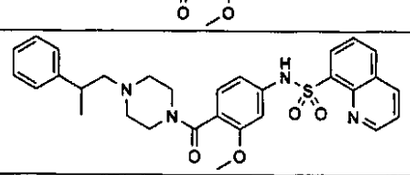
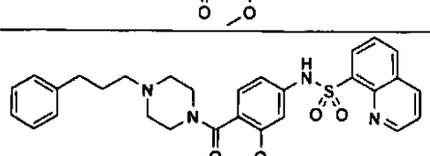
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	A
	B
	A
	B
	B
	A
	B
	A
	B
	B

000456

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

000457

FIGURA 1

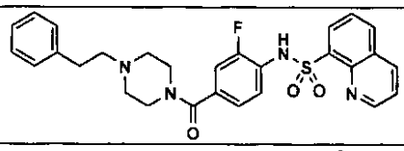
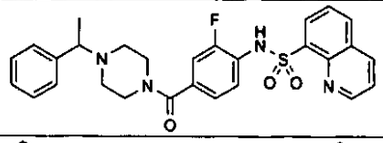
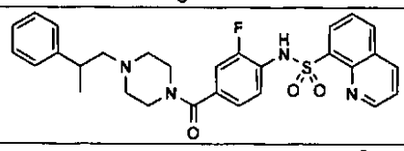
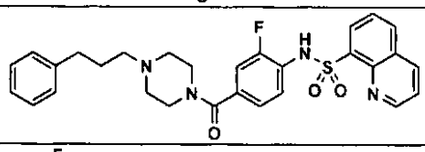
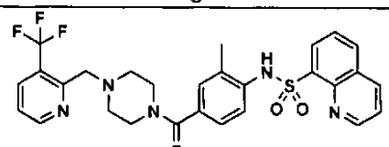
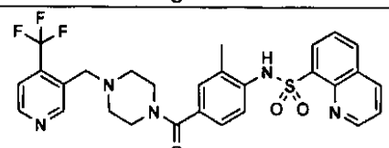
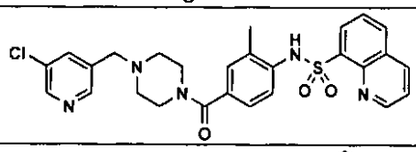
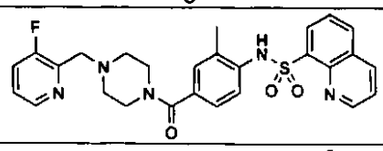
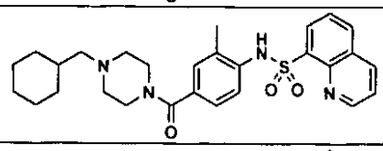
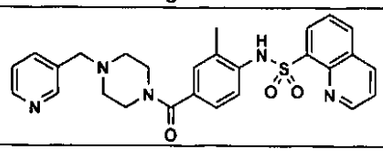
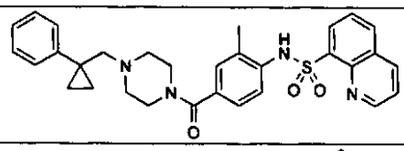
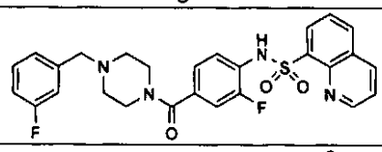
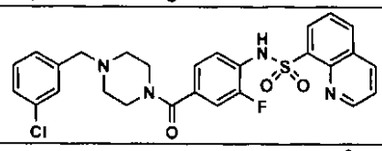
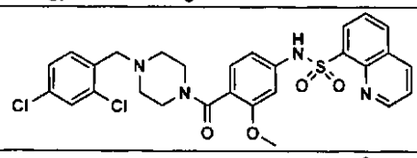
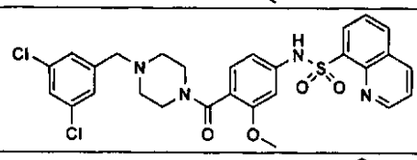
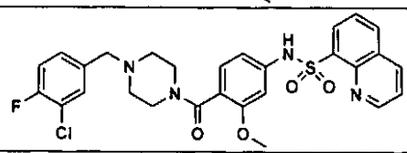
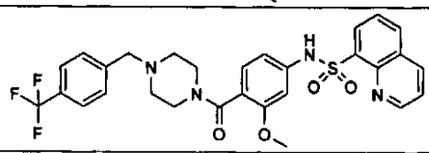
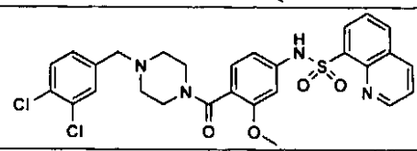
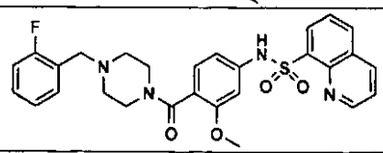
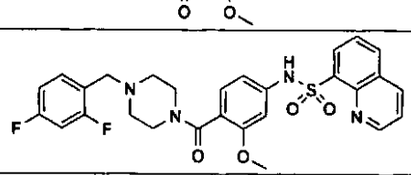
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

000459

FIGURA 1

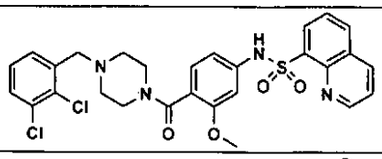
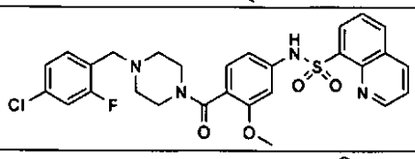
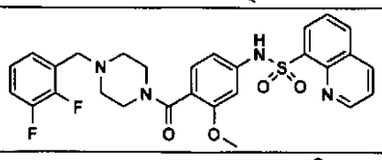
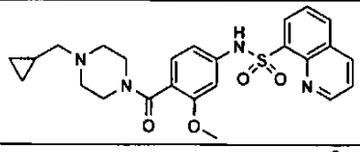
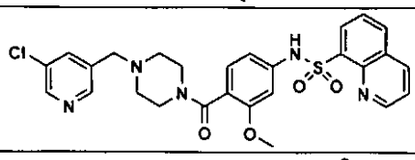
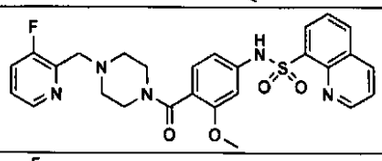
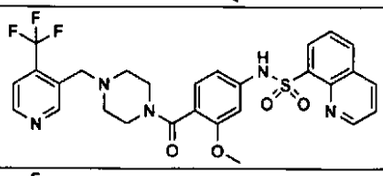
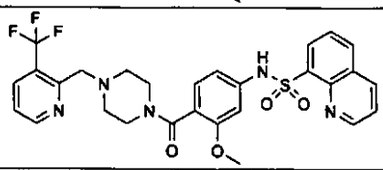
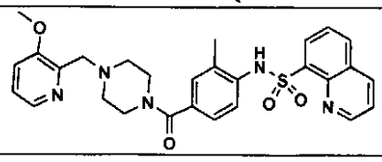
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A

FIGURA 1

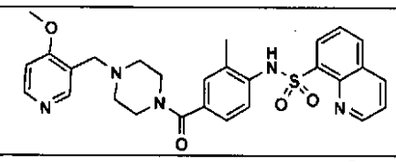
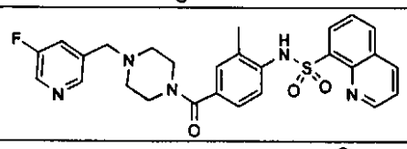
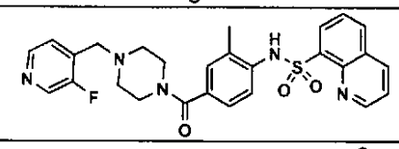
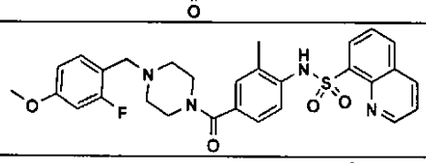
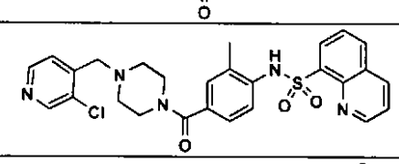
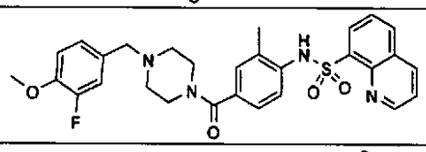
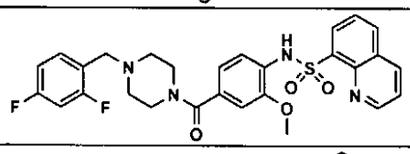
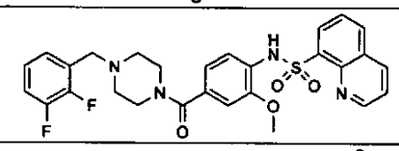
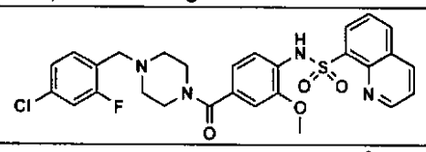
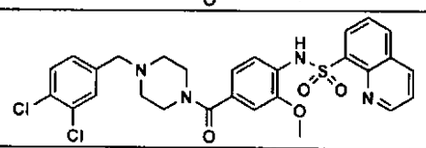
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

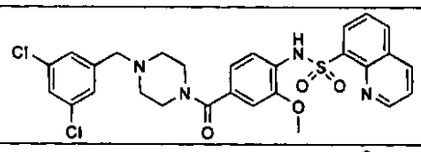
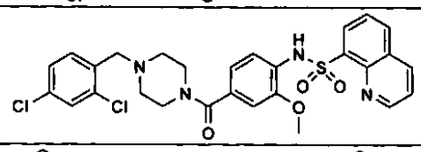
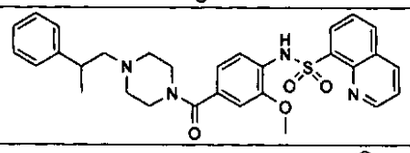
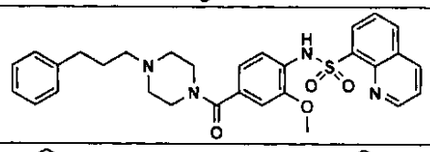
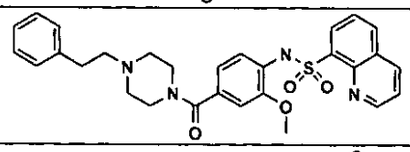
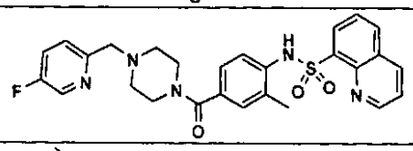
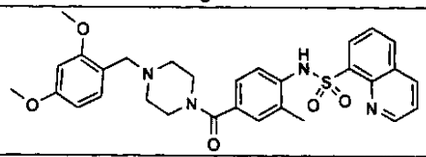
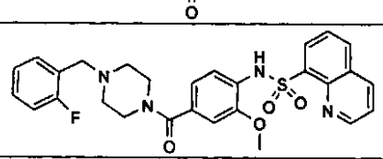
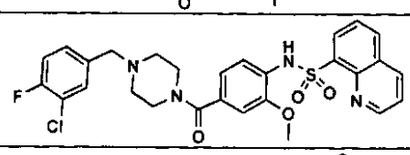
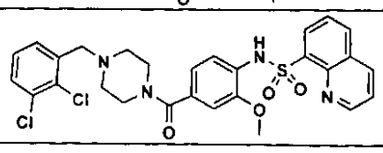
Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

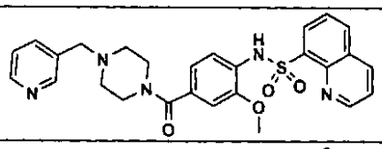
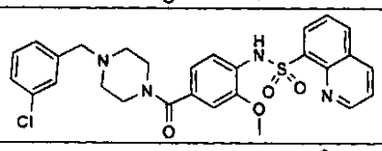
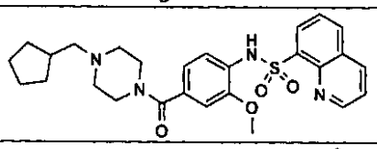
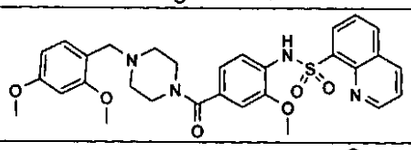
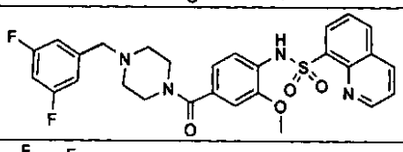
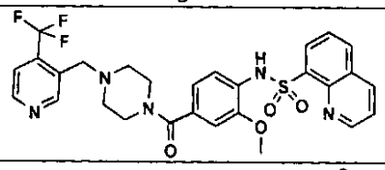
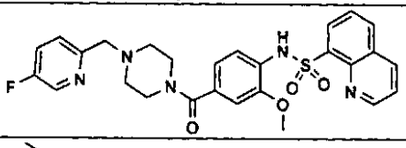
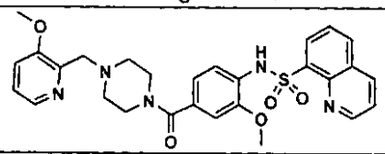
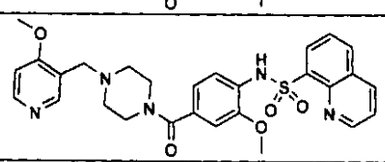
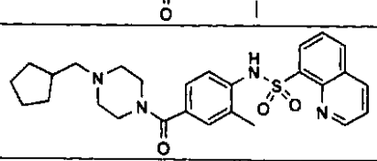
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	B
	A
	B
	A
	B
	B
	B

FIGURA 1

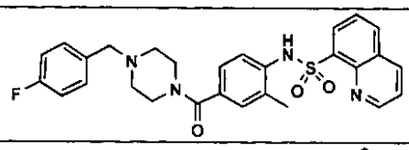
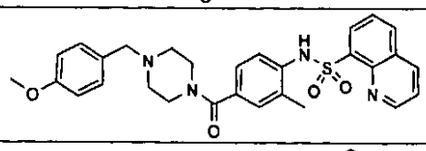
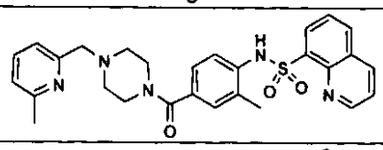
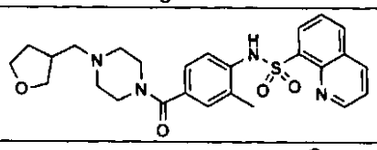
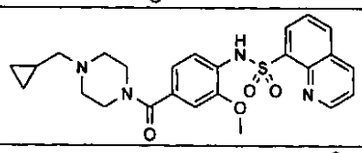
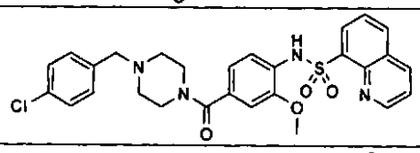
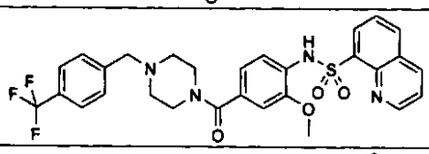
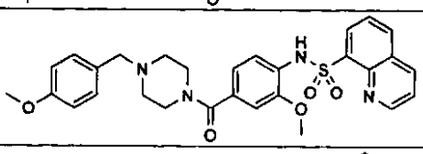
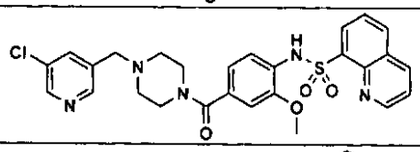
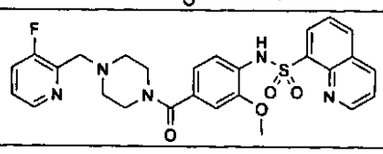
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	D
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

FIGURA 1

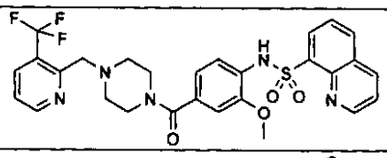
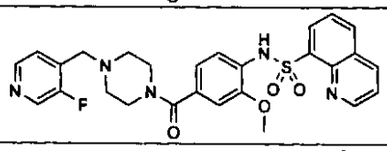
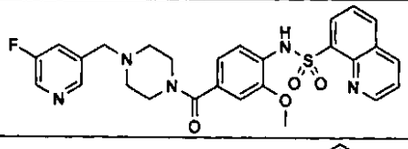
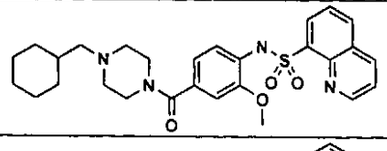
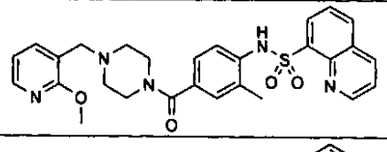
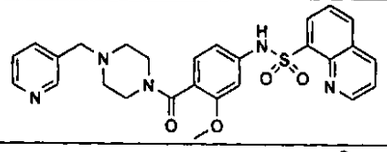
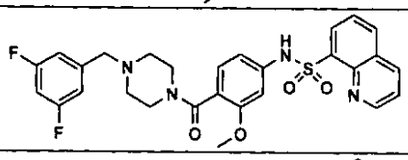
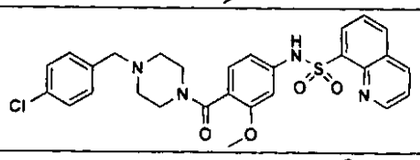
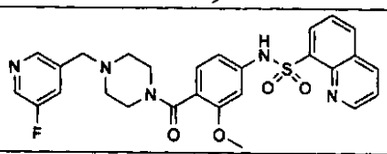
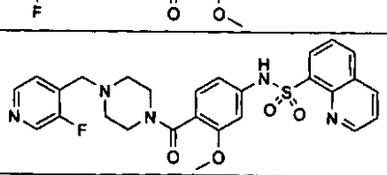
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B

FIGURA 1

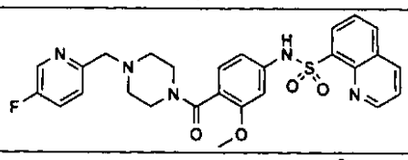
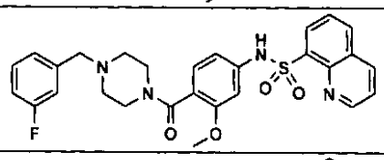
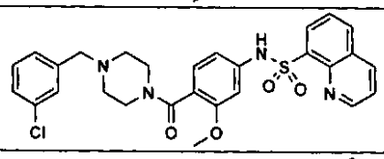
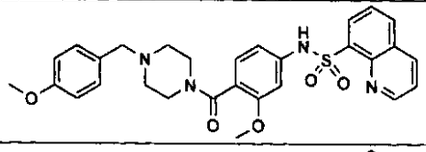
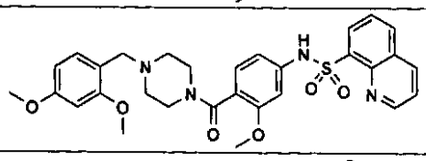
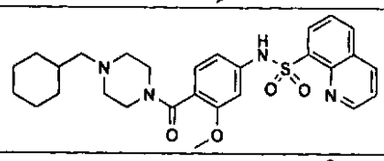
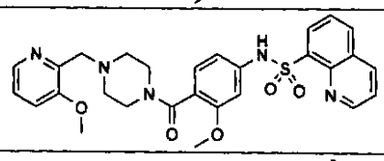
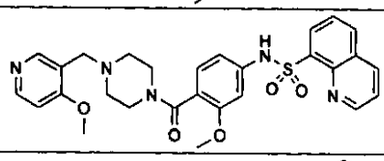
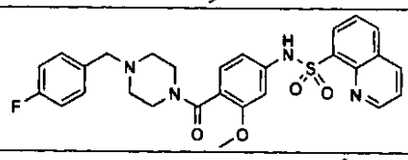
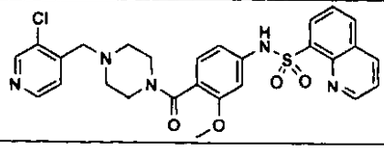
Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	A
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A

FIGURA 1

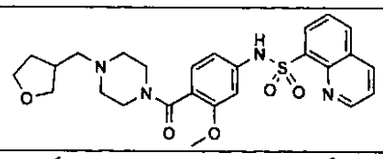
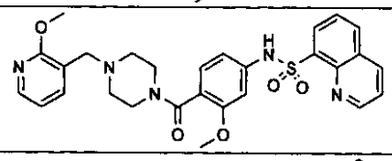
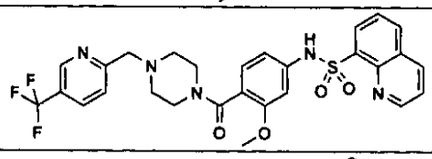
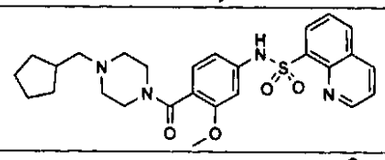
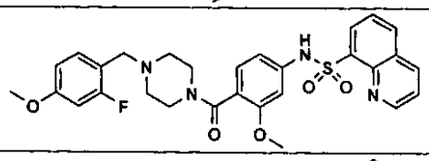
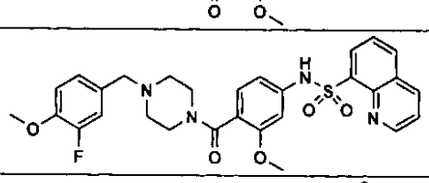
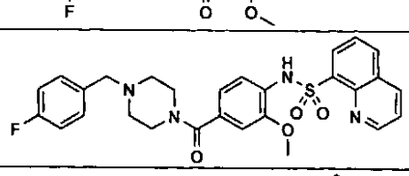
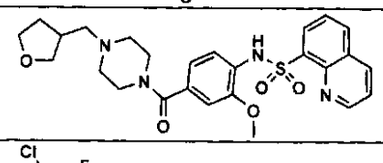
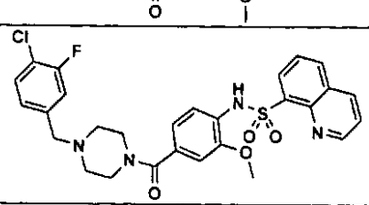
Compuesto	AC_{50}
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	B
	A

FIGURA 1

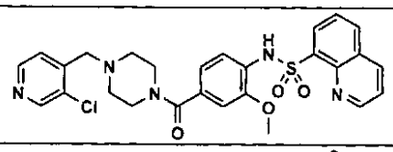
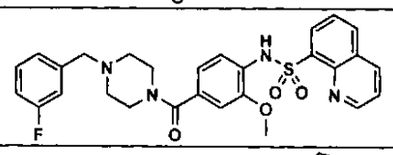
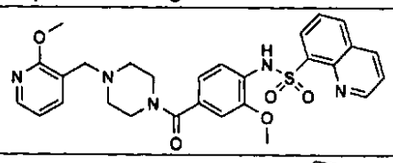
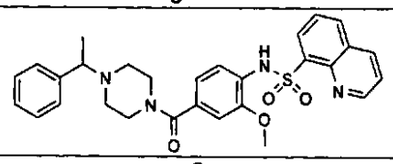
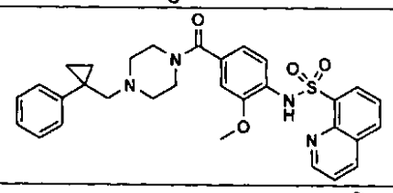
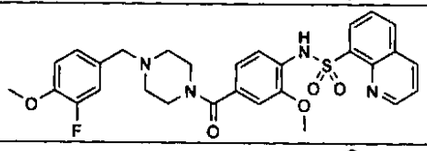
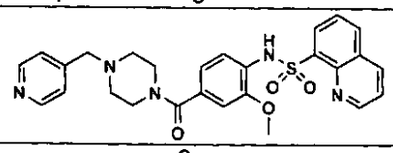
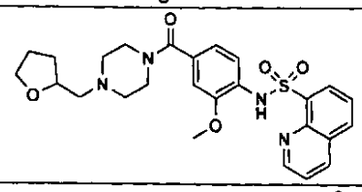
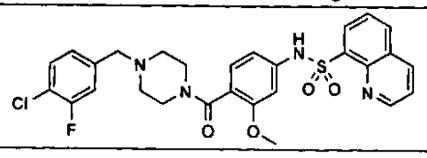
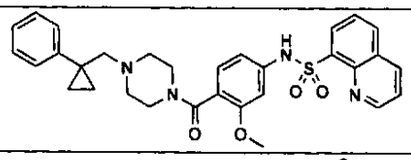
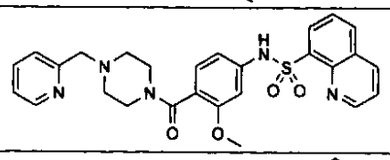
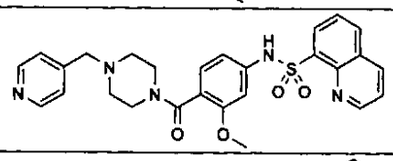
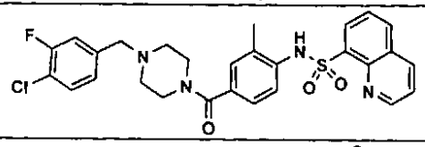
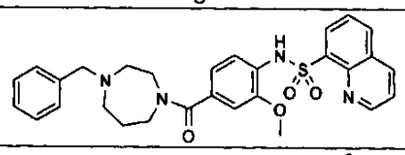
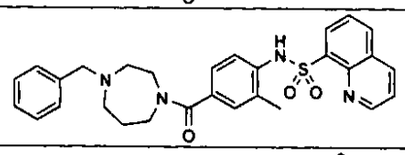
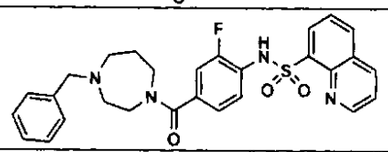
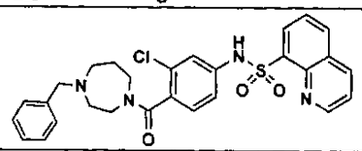
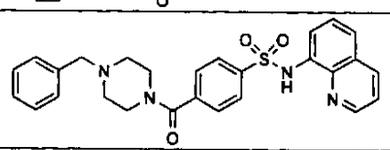
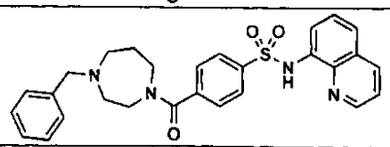
Compuesto	AC_{50}
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	A

FIGURA 1

Compuesto	AC_{50}
	B
	A
	B
	A
	B
	A
	C
	C
	A
	A

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/002817 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/497 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040486

(22) International Filing Date:
29 June 2010 (29.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/221,430 29 June 2009 (29.06.2009) US
61/292,360 5 January 2010 (05.01.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 38 Sidney Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SAUNDERS, Jeffrey, O.** [US/US]; 117 Seymour Street, Concord, MA 01742 (US). **SALITURO, Francesco, G.** [US/US]; 25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752 (US). **YAN, Shunqi** [US/US]; 55 Stepping Stone, Irvine, CA 92603 (US).

(74) Agent: **MCCARTY, Catherine, M.**; Lando & Anastasi, LLP, One Main Street, Eleventh Floor, Cambridge, MA 02142 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

000470

(54) Title: THERAPEUTIC COMPOUNDS AND COMPOSITIONS

(57) Abstract: Compounds and compositions comprising compounds that modulate pyruvate kinase M2 (PKM2) are described herein. Also described herein are methods of using the compounds that modulate PKM2 in the treatment of cancer.

WO 2011/002817 A1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179296- -00000-0000

Fecha: 2011-12-27 15:27:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 471

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

☐ DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐