

INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE PROTEÍNAS BASADOS EN TRIAZACICLODODECANSULFONAMIDA ("TCD")

CAMPO DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a inhibidores de secreción de proteínas basados en triazaciclododecansulfonamida ("TCD"), que incluyen métodos para hacer y usar los mismos.

Incorporación por Referencia de Material presentado Electrónicamente

Esta solicitud contiene, como parte separada de la descripción, un listado de secuencias en forma legible por computadora (nombre de archivo: 40056_Seqlisting.txt; 20,275 bytes; creada el 14 de febrero de 2019) que se incorpora por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La translocación de proteínas en el retículo endoplásmico ("ER") constituye el primer paso de la secreción de proteínas. La importación de proteínas ER es esencial en todas las células eucariotas y es particularmente importante en las células tumorales de rápido crecimiento. Por lo tanto, el proceso de secreción de proteínas puede servir como un objetivo tanto para posibles fármacos contra el cáncer como para factores de virulencia bacterianos. Ver Kalies and Römisch, Traffic, 16 (10): 1027-1038 (2015).

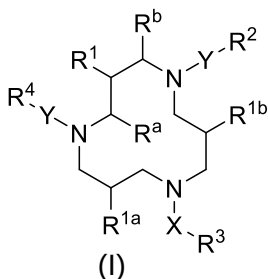
El transporte de proteínas al ER se inicia en el citosol cuando los péptidos de señal hidrófobos N-terminales sobresalen del ribosoma. La unión de la partícula de reconocimiento de señal ("SRP") a la secuencia de señal permite dirigir el complejo de ribosoma-cadena nascente-SRP a la membrana del RE donde el contacto de la SRP con su receptor activa la transferencia del péptido de señal a Sec61. Sec61 es un translocador de proteína de membrana ER (también conocido como translocón)

que tiene forma de rosquilla con 3 subunidades principales (heterotrimérico). Incluye un "tapón", que bloquea el transporte dentro o fuera de ER. El tapón se desplaza cuando la región hidrófoba de un polipéptido nascente interactúa con la región de "costura" de Sec61, lo que permite la translocación del polipéptido en el lumen de ER. En los mamíferos, solo las proteínas cortas (<160 aminoácidos) pueden ingresar al ER después de la traducción, y las proteínas de menos de 120 aminoácidos están obligadas a usar esta vía. Parte de la competencia de translocación se mantiene mediante la unión de la calmodulina a la secuencia de señal. Al llegar al canal Sec61, el péptido de señal o el ancla de la señal se intercala entre los dominios transmembrana ("TMDs") 2 y 7 de Sec61 α , que forman la porción lateral de la puerta, permitiendo que el canal se abra para proteínas secretoras solubles. Como el canal Sec61 consta de 10 TMD (Sec61 α) rodeados por una pinza hidrófoba formada por Sec61 γ , la apertura del canal depende de los cambios conformacionales que involucran a casi todos los TMD.

La inhibición del transporte de proteínas a través de la membrana ER tiene el potencial de tratar o prevenir enfermedades, tal como el crecimiento de células cancerosas y la inflamación. Los inhibidores de la secreción conocidos, que van desde un amplio espectro hasta altamente específicos del sustrato, pueden interferir en prácticamente cualquier etapa de este proceso de múltiples pasos, e incluso con el transporte de antígenos endocitos al citosol para la presentación cruzada. Estos inhibidores interactúan con el péptido de señal, las chaperonas o el canal Sec61 para bloquear la unión al sustrato o para prevenir los cambios conformacionales necesarios para la importación de proteínas en ER. Los ejemplos de inhibidores de la secreción de proteínas incluyen inhibidores de la calmodulina (por ejemplo, E6 Berbamina y Ofiobolina A), Lanthanum, esteroides, ciclodepsipéptidos (por ejemplo, HUN-7293, CAM741, NFI028, Cotransina, Apratoxina A, Decatransina, Valinomycin), CADA, Micolactonin, Eeyarestatina I ("ESI"), y la exotoxina A. Sin embargo, los inhibidores de la secreción anteriores tienen uno o más de los siguientes: falta de selectividad para el

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de moléculas pequeñas de secreción de proteínas.

En un aspecto, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

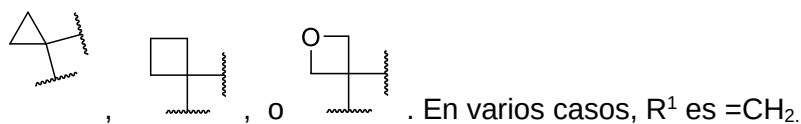


En algunas modalidades, cada Y es SO . En diversas modalidades, cada Y es SO_2 .

228

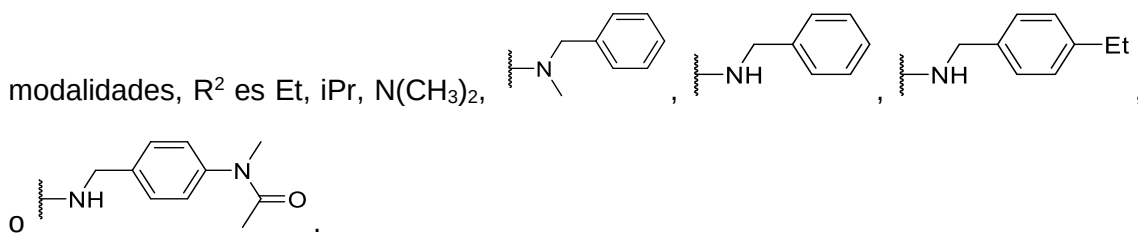
modalidades, R^b es alquilo C_{1-3} . En varios casos, R^b es CH_3 . En varios casos, cada uno de R^a y R^b es H.

En algunos casos, R^1 es H, OH o $=NOR^5$. En varios casos, R^5 es cada uno R^5 independientemente es H, alquilo C_{1-3} o alquileo C_{0-2} -arilo C_{6-10} . En algunos casos, R^5 es H o CH_3 . En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3} u O-alquilo C_{1-3} . En diversas modalidades, R^1 es CH_3 u OCH_3 . En algunos casos, R^1 es CH_3 y exhibe estereoquímica S. En diversas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} y forma un grupo espiro con el anillo de carbono al que está unido. En algunos casos, R^1 junto con el átomo del anillo al que está unido forma

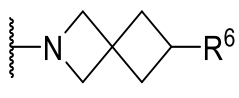


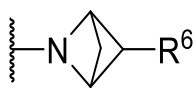
En algunos casos, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es H. En algunos casos, al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_{1-3} . En algunos casos, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es CH_3 .

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} o $N(R^5)_2$. En varios casos, cada R^5 comprende independientemente H, alquilo C_{1-3} o bencilo. En varias

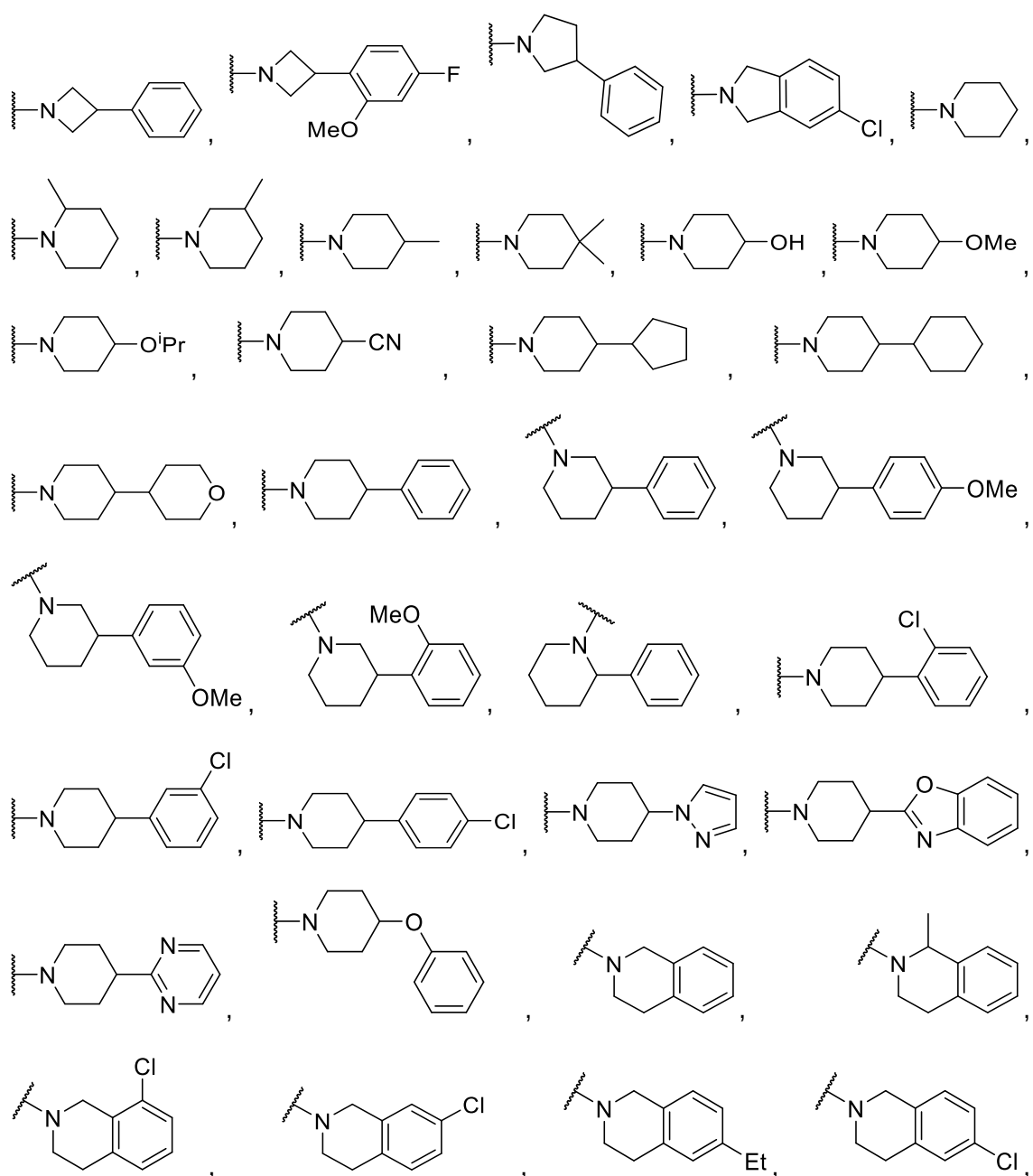


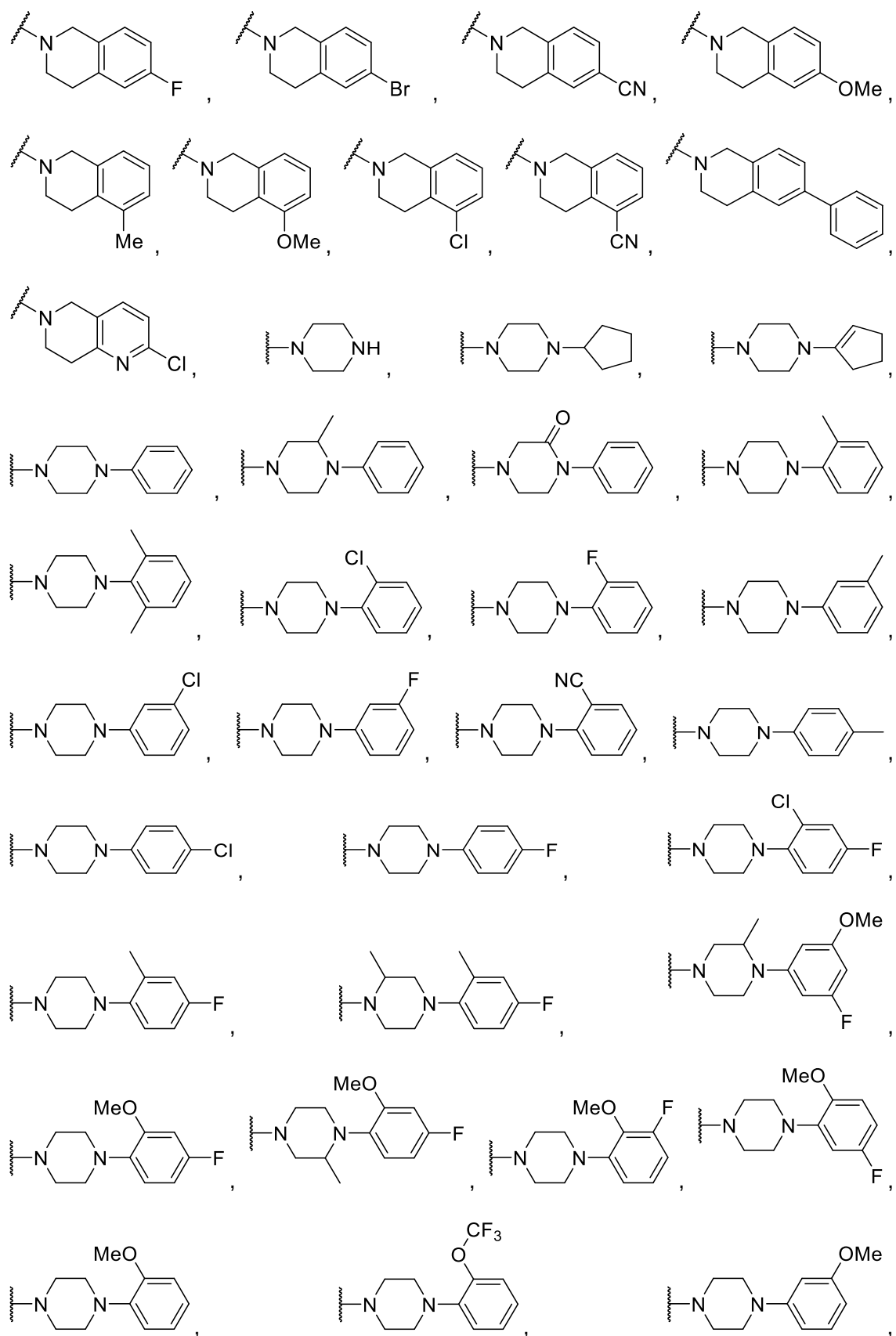
En algunos casos, R^2 comprende cicloalquilo C_{3-8} . En varios casos, R^2 comprende ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalqueno C_{3-9} . En diversas modalidades, R^2 comprende oxetanilo, azetidino, tetrahydrofurano, pirrolidino, tetrahidropirano, pirano, piperidino, piperazino, azepano, morfolino o tetrahidropiridino. En diversas modalidades, el heterocicloalquilo C_{3-9} o el heterocicloalqueno C_{3-9} comprende un puente o un grupo espiro. En algunos casos, el heterocicloalquilo C_{3-9} que comprende un puente o un

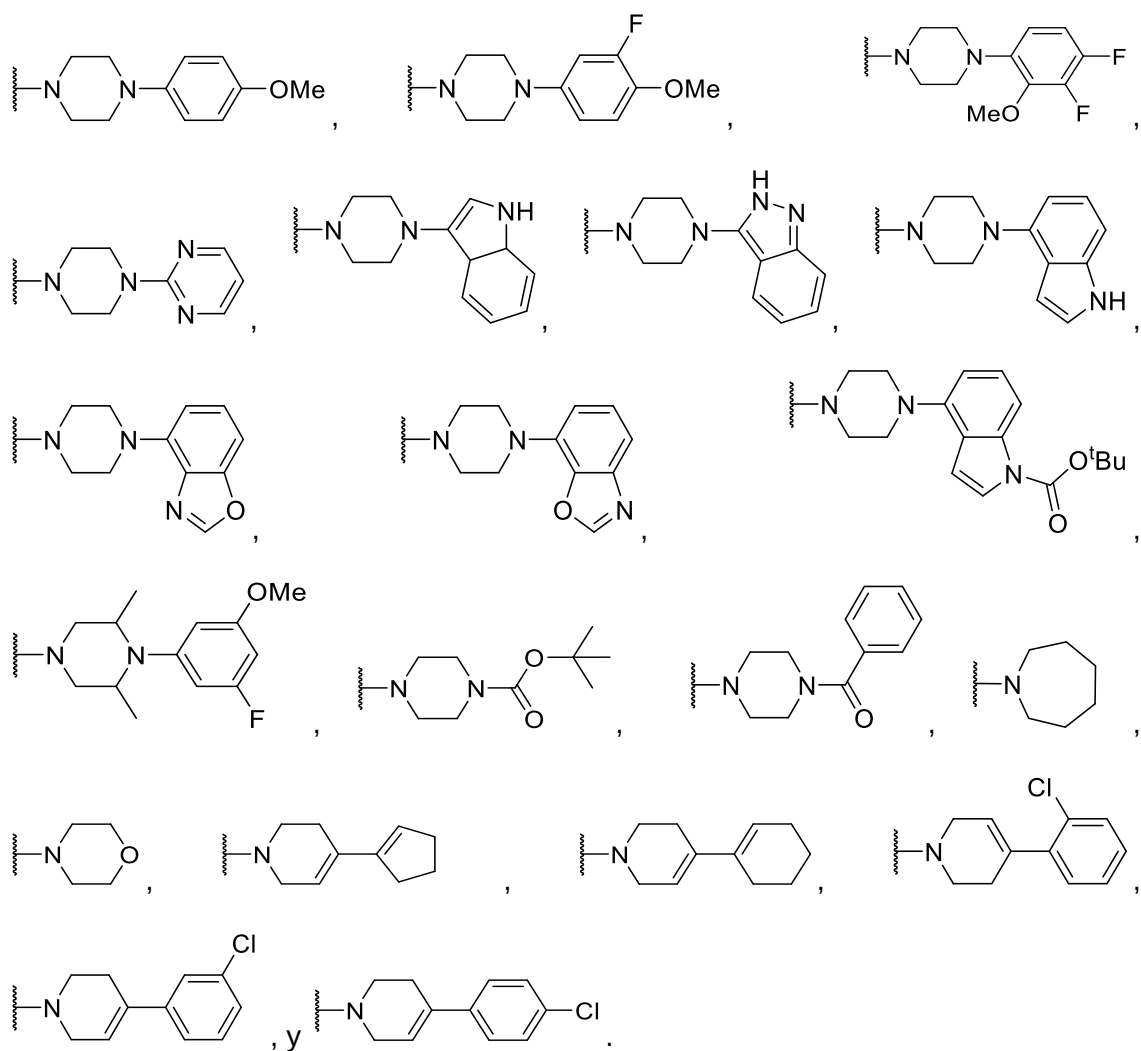
grupo espiro se selecciona del grupo que consiste de, ,

, y , y R⁶ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o arilo C₆₋₁₀.

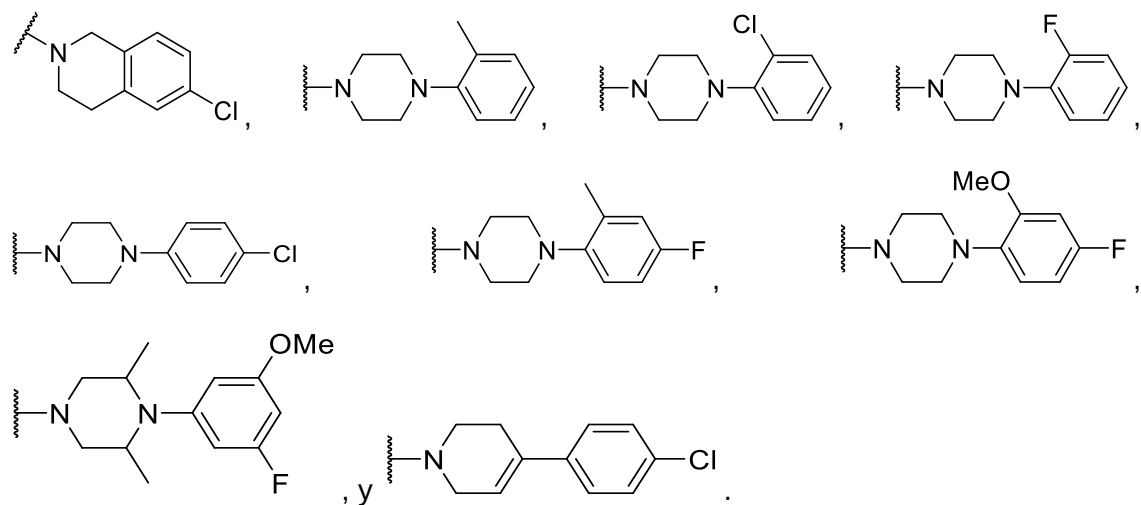
En algunos casos, R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y CN. En varios casos, R² se selecciona del grupo que consiste de,



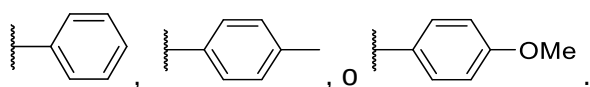




En algunos casos, R² se selecciona del grupo que consiste de

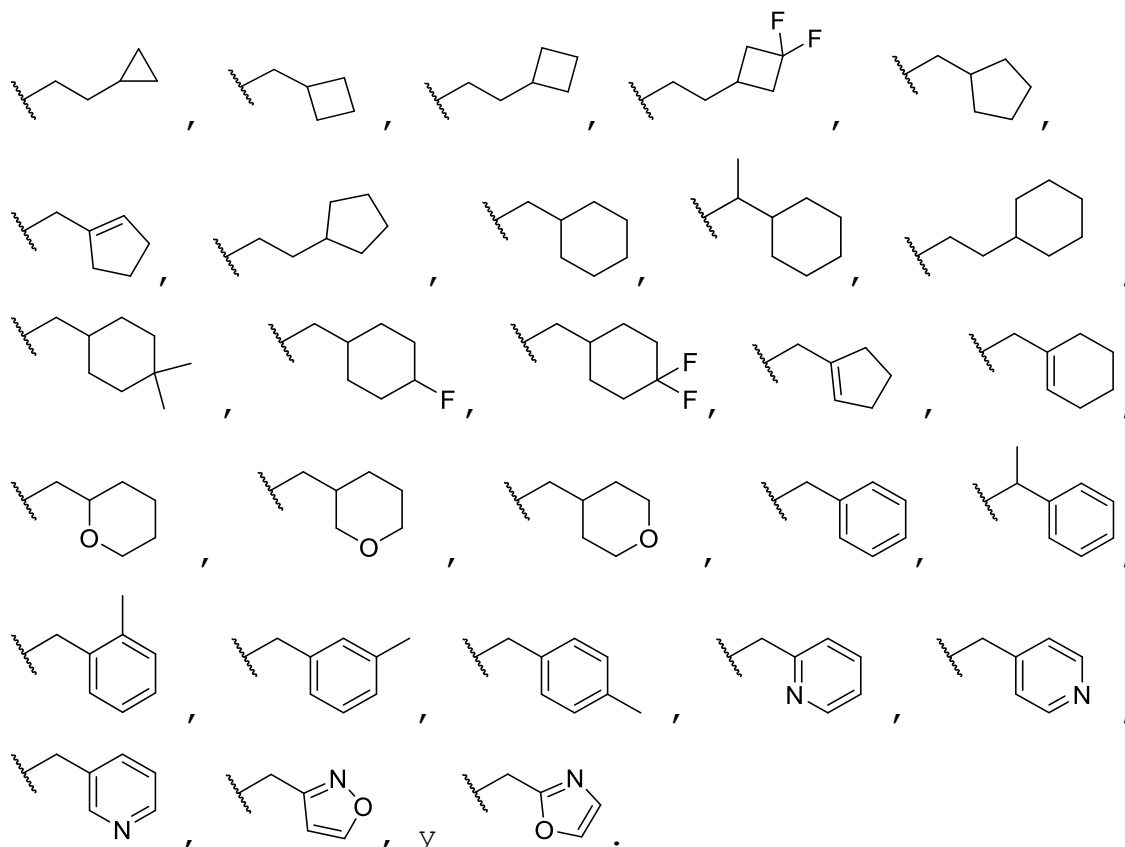


En varios casos, R² es arilo C₆₋₁₀. En algunas modalidades, R² es



En diversas modalidades, X está ausente. En algunas modalidades, R^3 comprende alquilo C_{1-6} o H. En algunos casos, R^3 es 2-metilbutilo, isopropilo, isopentilo, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, CH_2CF_3 o $CH_2CH_2CF_3$. En varios casos, R^3 es isobutilo.

En algunas modalidades, X es alquilenos C_{1-3} . En algunos casos, X es CH_2 , CH_2CH_2 o $CH(CH_3)$. En varios casos, R^3 comprende cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-6} . En algunas modalidades, R^3 comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidropiraniilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo. En varias modalidades, X- R^3 se selecciona del grupo que consiste de



Chemical structures of four cycloalkylmethyl groups, each with a wavy line indicating attachment to a polymer chain:

- Cyclobutylmethyl: *CC1CCC1
- Cyclopentylmethyl: *CC1CCCC1
- Cyclohexylmethyl: *CC1CCCCC1
- 1-methylcyclohexylmethyl: *CC(C)C1CCCCC1

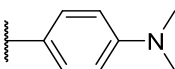
Chemical structures of the monomers used in the synthesis:

- (a) CC(C)C(=O)OPr (isobutyrate)
- (b) Clc1ccc(cc1)C(=O)OPr (4-chlorobenzoyl)
- (c) c1ccccc1COC(=O)OPr (benzyl acetate)

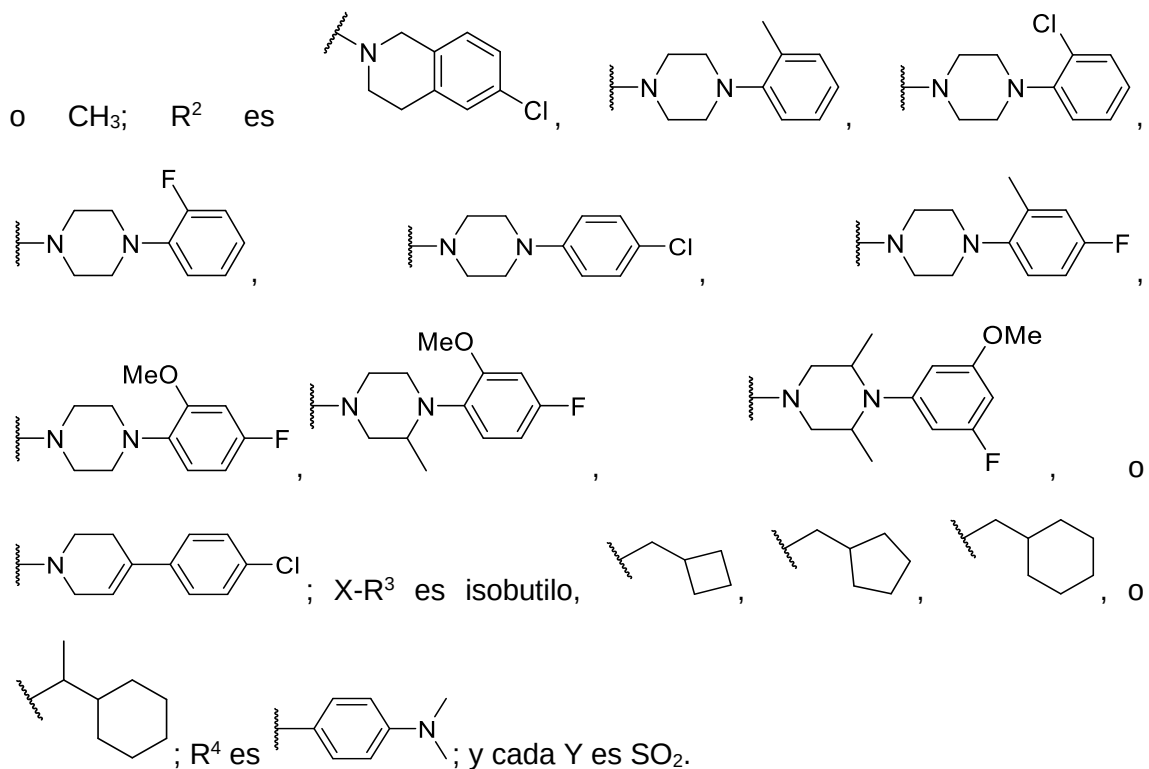



Chemical structures of various monomers used in the synthesis of poly(arylene ether)s:

- 1,4-phenylene
- 1,4-bis(benzyl)phenylene
- 1,4-phenylene
- 4-methoxyphenylene
- 3-methoxyphenylene
- 4-methoxyphenylene
- 4-(dimethylamino)phenylene
- 4-(dimethylamino)phenylene
- 2-(dimethylamino)phenylene
- 2,3-benzoxazole
- 2,3-benzoxazole
- 4-(dimethylamino)phenylene
- 4-(dimethylamino)phenylene
- 2,3-benzoxazole

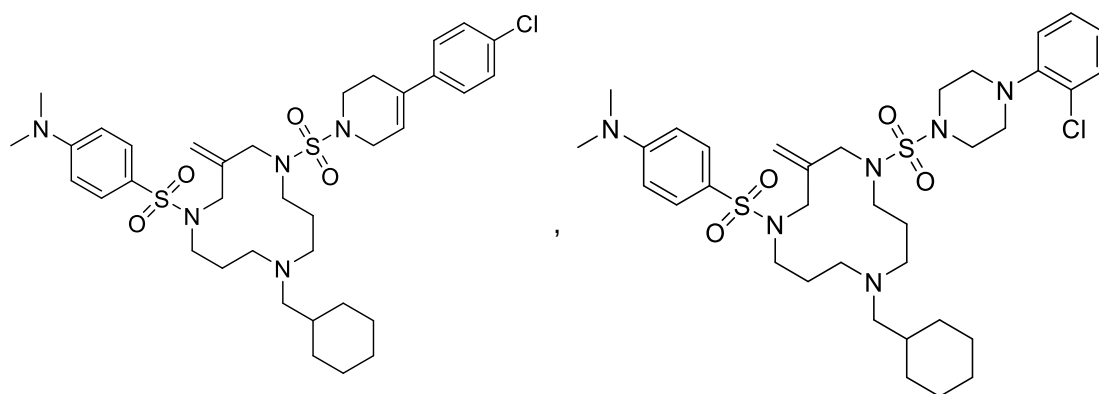
En diversas modalidades, R⁴ es 

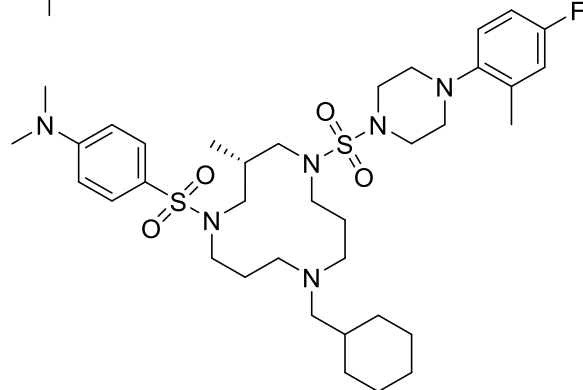
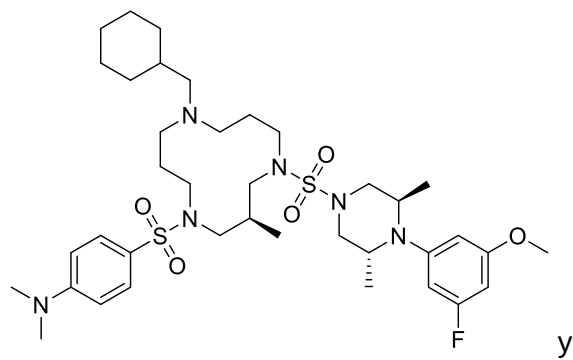
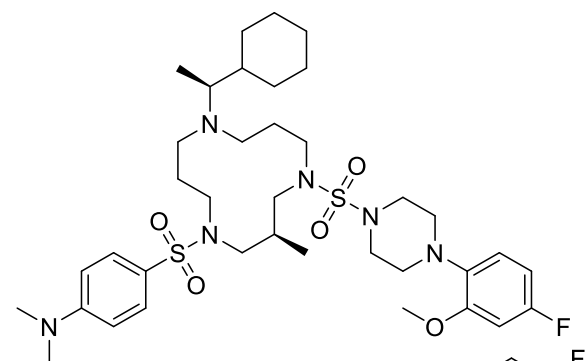
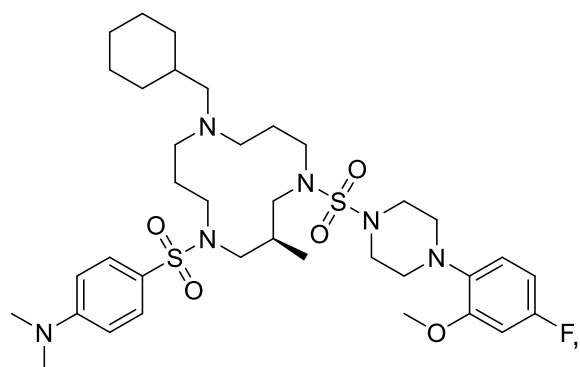
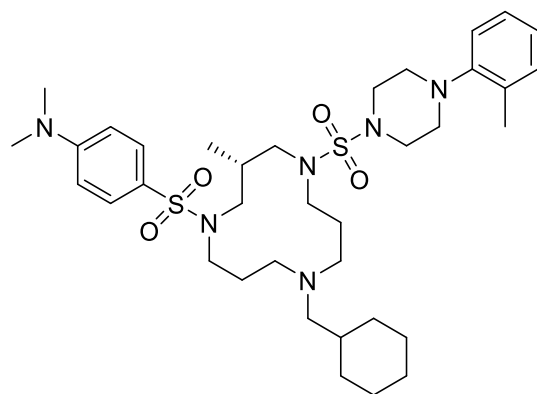
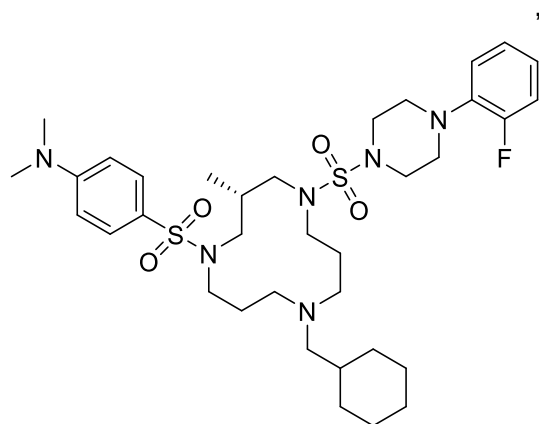
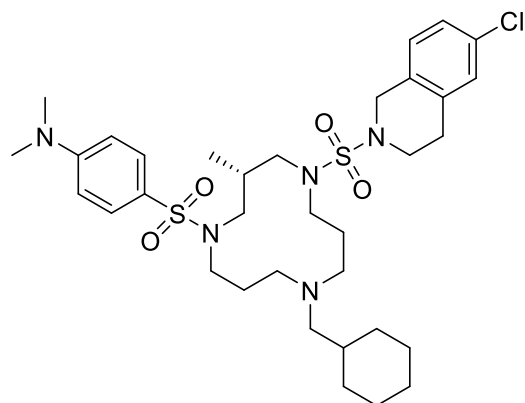
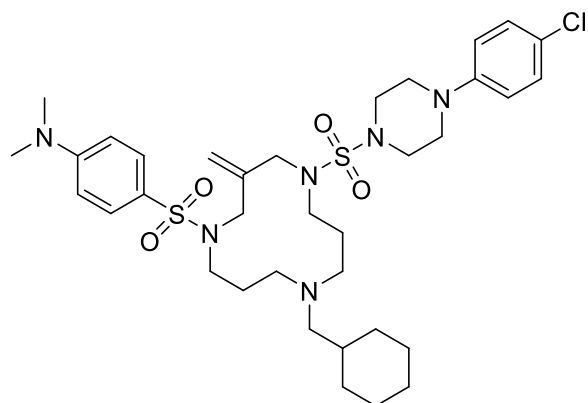
En algunas modalidades, R^a, R^b, R^{1a} y R^{1b} son cada uno H; R¹ es =CH₂



En algunas modalidades, R¹ está en una configuración (S).

Aquí también se proporcionan compuestos enumerados en el cuadro A, Cuadro B, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas modalidades, aquí se proporciona un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:





Aquí se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), un compuesto listado en el cuadro A, un

compuesto listado en el cuadro B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Aquí también se proporciona un método para inhibir la secreción de proteínas en una célula que comprende poner en contacto la célula con el compuesto o sal de Fórmula (I), el compuesto listado en el cuadro A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto listado en el cuadro B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica descrita aquí en una cantidad efectiva para inhibir la secreción. En algunos casos, la puesta en contacto comprende administrar el compuesto o la composición a un sujeto.

Aquí se proporciona además un método para tratar la inflamación en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de Fórmula (I), un compuesto listado en el cuadro A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto enumerado en el cuadro B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica descrita aquí.

Aquí también se proporciona un método para tratar o prevenir condiciones cancerosas o precancerosas en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o sal de Fórmula (I), un compuesto listado en el cuadro A o un fármaco farmacéuticamente aceptable. sal del mismo, un compuesto listado en el cuadro B o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica descrita aquí.

Otros aspectos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos. La siguiente descripción incluye modalidades específicas con el entendimiento de que la descripción es ilustrativa, y no pretende limitar la invención a las modalidades específicas descritas aquí.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

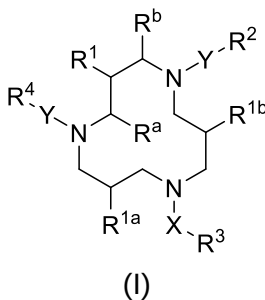
La figura 1 representa los datos de eficacia de B16F10 para el compuesto **A87** en comparación con una terapia anti-PD-1. El Compuesto **A87** mostró una eficacia superior con una dosificación semanal sobre la terapia anti-PD-1 en el modelo refractario con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral y el porcentaje de peso corporal.

Otros aspectos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada. Aunque los compuestos y métodos descritos aquí son susceptibles de modalidades en diversas formas, la descripción a continuación incluye modalidades específicas con el entendimiento de que la descripción es ilustrativa, y no pretende limitar la invención a las modalidades específicas descritas aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Aquí se proporcionan compuestos que inhiben la secreción de proteínas. Los compuestos descritos aquí se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la secreción excesiva de proteínas, como la inflamación y el cáncer, mejorando la calidad de vida de los individuos afectados.

Los compuestos descritos aquí tienen una estructura de Fórmula (I)



en donde los sustituyentes se describen en detalle a continuación.

Sin estar limitados por ninguna teoría particular, los compuestos descritos aquí inhiben la secreción de proteínas al unir e inhabilitar los componentes del translocón, que incluyen pero no se limitan a Sec61, y en algunos casos,

interrumpen las interacciones de una manera específica de secuencia entre los nacientes. secuencia de señalización de proteínas traducidas con componentes del translocón que incluyen, entre otros, Sec61. Los compuestos descritos aquí pueden unirse específicamente a la secuencia señal con poca o ninguna interacción con el translocón en sí.

Los compuestos descritos aquí pueden inhibir ventajosamente la secreción de TNF α con una IC₅₀ de hasta 5 μ M, o hasta 3 μ M, o hasta 1 μ M. En diversos casos, los compuestos descritos aquí pueden inhibir la secreción de IL-2 con una IC₅₀ de hasta 5 μ M, o hasta 3 μ M, o hasta 1 μ M. En algunos casos, los compuestos descritos aquí pueden inhibir la secreción de PD-1 con una IC₅₀ de hasta 5 μ M, o hasta 3 μ M, o hasta 1 μ M.

Los compuestos descritos aquí son eficaces para reducir el crecimiento del tumor y el peso corporal. Por ejemplo, el compuesto **A87** mostró una eficacia superior en la reducción del crecimiento tumoral con una dosis semanal en un modelo refractario en comparación con la terapia anti-PD-1. Vea la sección de Ejemplos y la Figura 1.

Definiciones químicas

Como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados de cadena lineal y ramificada que contienen de uno a treinta átomos de carbono, por ejemplo, de uno a veinte átomos de carbono, o de uno a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₄ se refiere a un grupo alquilo que tiene 4 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₇ se refiere a un grupo alquilo que tiene una cantidad de átomos de carbono que abarca todo el rango (es decir, de 1 a 7 átomos de carbono), así como a todos los subgrupos (por ejemplo, 1-6, 2-7, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo (2-metilpropilo), t-butilo (1,1-dimetiletil), 3,3-dimetilpentilo

y 2-etilhexilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo puede ser un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido.

Como se usa aquí, el término "alquileo" se refiere a un radical alifático saturado bivalente. El término C_n significa que el grupo alquileo tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, alquileo C_{1-6} se refiere a un grupo alquileo que tiene una cantidad de átomos de carbono que abarca todo el rango, así como a todos los subgrupos, como se describió anteriormente para los grupos "alquilo".

Como se usa aquí, el término "alqueno" se define de manera idéntica a "alquilo", excepto que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a treinta átomos de carbono, por ejemplo, de dos a veinte átomos de carbono, o dos a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alqueno tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, alqueno C_4 se refiere a un grupo alqueno que tiene 4 átomos de carbono. Alqueno C_{2-7} se refiere a un grupo alqueno que tiene una cantidad de átomos de carbono que abarca todo el rango (es decir, de 2 a 7 átomos de carbono), así como a todos los subgrupos (por ejemplo, 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 átomos de carbono). Los grupos alqueno contemplados específicamente incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y butenilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo alqueno puede ser un grupo alqueno no sustituido o un grupo alqueno sustituido.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico alifático. El término C_n significa que el grupo cicloalquilo tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, el cicloalquilo C_5 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 5 átomos de carbono en el anillo. El cicloalquilo C_{5-8} se refiere a grupos cicloalquilo que tienen una cantidad de átomos de carbono que abarcan todo el rango (es decir, de 5 a 8 átomos de carbono), así como a todos los subgrupos (por ejemplo, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono). Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo cicloalquilo puede ser un grupo

cicloalquilo no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido.

Como se usa aquí, el término "cicloalquenilo" se define de manera similar a "cicloalquilo", excepto que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, pero no es aromático. El término C_n significa que el grupo cicloalquenilo tiene "n" átomos de carbono. Por ejemplo, el cicloalquenilo C_5 se refiere a un grupo cicloalquenilo que tiene 5 átomos de carbono en el anillo. El cicloalquenilo C_{5-8} se refiere a grupos cicloalquenilo que tienen una cantidad de átomos de carbono que abarcan todo el rango (es decir, de 5 a 8 átomos de carbono), así como a todos los subgrupos (por ejemplo, 5-6, 6-8, 7-8, 5-7, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono). Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo cicloalquenilo puede ser un grupo cicloalquenilo no sustituido o un grupo cicloalquenilo sustituido.

Como se usa aquí, el término "heterocicloalquilo" se define de manera similar a cicloalquilo, excepto que el anillo contiene uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen piperidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dihydrofurano, morfolina, oxazepanilo y similares. Los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden ser sistemas anulares saturados o parcialmente insaturados opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno a tres grupos, alquilo seleccionado independientemente, alquilenol, $C(O)NH_2$, NH_2 , oxo ($=O$), arilo, haloalquilo, halo, y OH. Los grupos heterocicloalquilo pueden opcionalmente estar N-sustituidos adicionalmente como se describe aquí.

Como se usa aquí, el término "arilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos fusionados y tricíclicos fusionados). Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahydronaftilo, fenantrenilo, bifenilenilo, indanilo, indenilo, antracenilo, fluorenilo, tetralinilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede ser un

grupo arilo no sustituido o un grupo arilo sustituido.

Como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos fusionados y tricíclicos fusionados), en donde de uno a cuatro átomos de anillo se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre, y los átomos del anillo restantes son carbono, dicho sistema de anillo se une al resto de la molécula por cualquiera de los átomos del anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, furanilo, tienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, triazinilo, triazolilo, purinilo, pirazinilo, purinilo, indolinilo, ftalzinilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo, indolilo, 3H-indolilo, pteridinilo, y quinoxalinilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido.

Como se usa aquí, el término "hidroxi" o "hidroxilo" como se usa aquí se refiere al grupo "-OH".

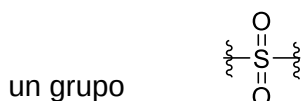
Como se usa aquí, el término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere a un grupo "-O-alquilo".

Como se usa aquí, el término "halo" se define como flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa aquí, el término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a un grupo "-COOH".

Como se usa aquí, el término "amino" se refiere a un grupo -NH₂ o -NH-, en donde cualquier hidrógeno puede reemplazarse con un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

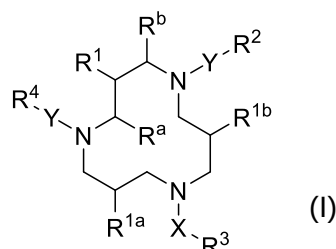
Como se usa aquí, el término "sulfonilo" se refiere a



Un grupo funcional "sustituido" (por ejemplo, un alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido) es un grupo funcional que tiene al menos un radical hidrógeno que está sustituido con un radical que no es hidrógeno (es decir, un sustituyente). Los ejemplos de radicales (o sustituyentes) que no son hidrógeno incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, cicloalquilenilo, alquinilo, éter, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxi (u oxo), alcoxilo, éster, tioéster, acilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, sulfhidrilo y halo. Cuando un grupo alquilo sustituido incluye más de un radical no hidrógeno, los sustituyentes pueden estar unidos al mismo carbono o dos o más átomos de carbono diferentes.

Inhibidores de la secreción de proteínas

En un aspecto, los compuestos de la descripción tienen una estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en donde:

cada uno de R^a y R^b es independientemente H o alquilo C_{1-3} ;

R^1 es H, OH, alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , $=CH_2$, o $=NOR^5$; o R^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} y forma un grupo espiro con el anillo de carbono al que está unido;

cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente H o alquilo C_{1-3} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} , $N(R^5)_2$, cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-9} , heterocicloalquilenilo C_{3-9} o arilo C_{6-10} ;

R^3 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-6} ;

R^4 es cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-9} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-6} .

9;

cada R^5 es independientemente H, alquilo C_{1-3} o alquileo C_{0-2} -arilo C_6 -

10;

X está ausente, alquileo C_{1-3} , $C=O$, o $(C=O)O$;

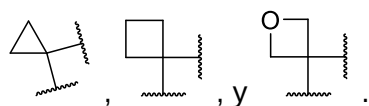
Y es SO o SO_2 ;

cada grupo heterocicloalquilo, heterocicloalqueno y heteroarilo tiene independientemente 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades, cada Y es SO . En diversas modalidades, cada Y es SO_2 .

En varios casos, R^a es H. En algunos casos, R^a es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^a es CH_3 . En algunas modalidades, R^b es H. En diversas modalidades, R^b es alquilo C_{1-3} . En varios casos, R^b es CH_3 . En algunos casos, tanto R^a como R^b son H.

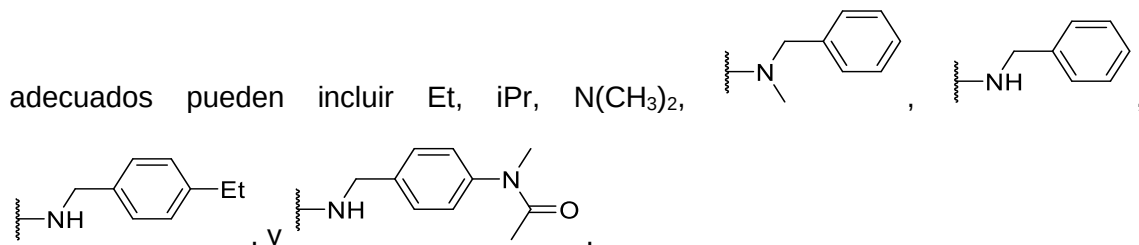
En algunos casos, R^1 es H, OH o $=NOR^5$. En varios casos, R^5 es H o CH_3 . Por lo tanto, los grupos R^1 adecuados pueden incluir H, OH, $=NOH$ y $=NORCH_3$. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-3} o O-alquilo C_{1-3} . Por ejemplo, R^1 puede ser CH_3 u OCH_3 . En algunos casos, R^1 es CH_3 y exhibe estereoquímica S. En diversas modalidades, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo C_{3-6} y forma un grupo espiro con el anillo de carbono al que está unido. Los grupos espiro R^1 adecuados pueden incluir,



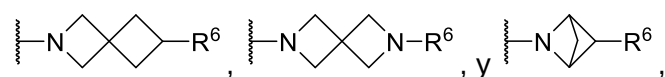
En varios casos, R^1 es $=CH_2$. En algunas modalidades, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es H. En algunas modalidades, al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, cada uno de R^{1a} y R^{1b} es CH_3 . En algunas modalidades, R^a es H, R^b es H, y R^1 es CH_3 . En diversas modalidades, R^a es CH_3 , R^b es H y R^1 es H. En algunos casos, R^a es H, R^b es CH_3 y R^1 es H. En varios casos, R^a es CH_3 , R^b es H y R^1 es CH_3 . En algunas modalidades, R^a es H, R^b es CH_3 y R^1 es CH_3 . En varias modalidades, R^a

es CH_3 , R^b es CH_3 y R^1 es H.

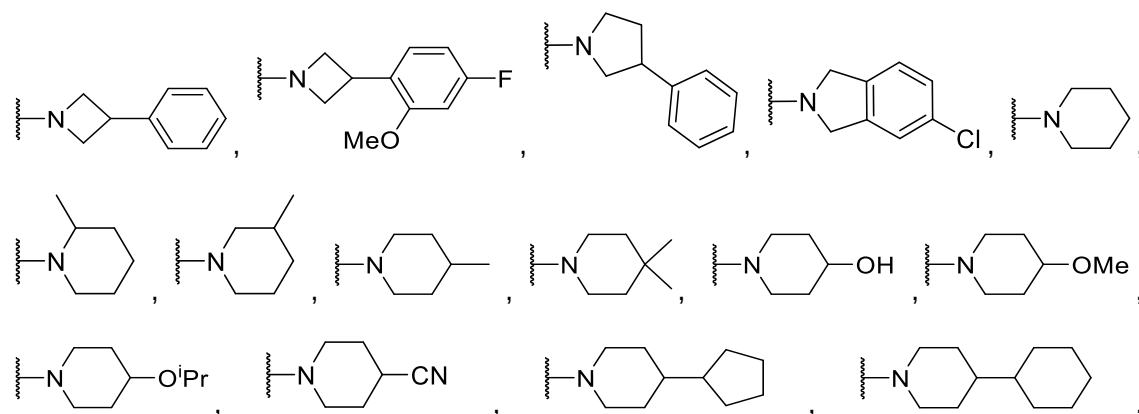
En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} o $\text{N}(\text{R}^5)_2$. En algunos casos, cada R^5 comprende independientemente H, alquilo C_{1-3} o bencilo. Los grupos R^2

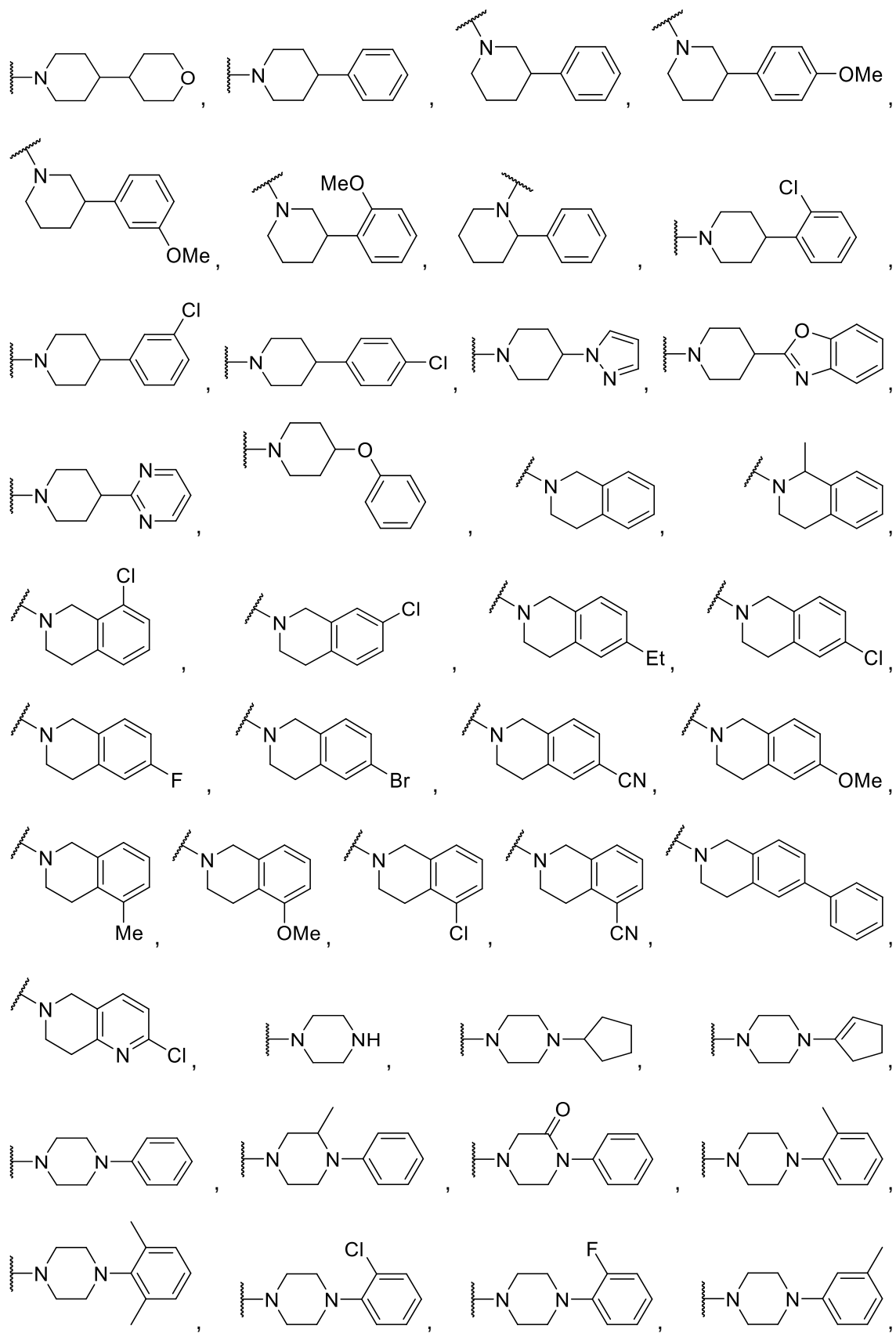


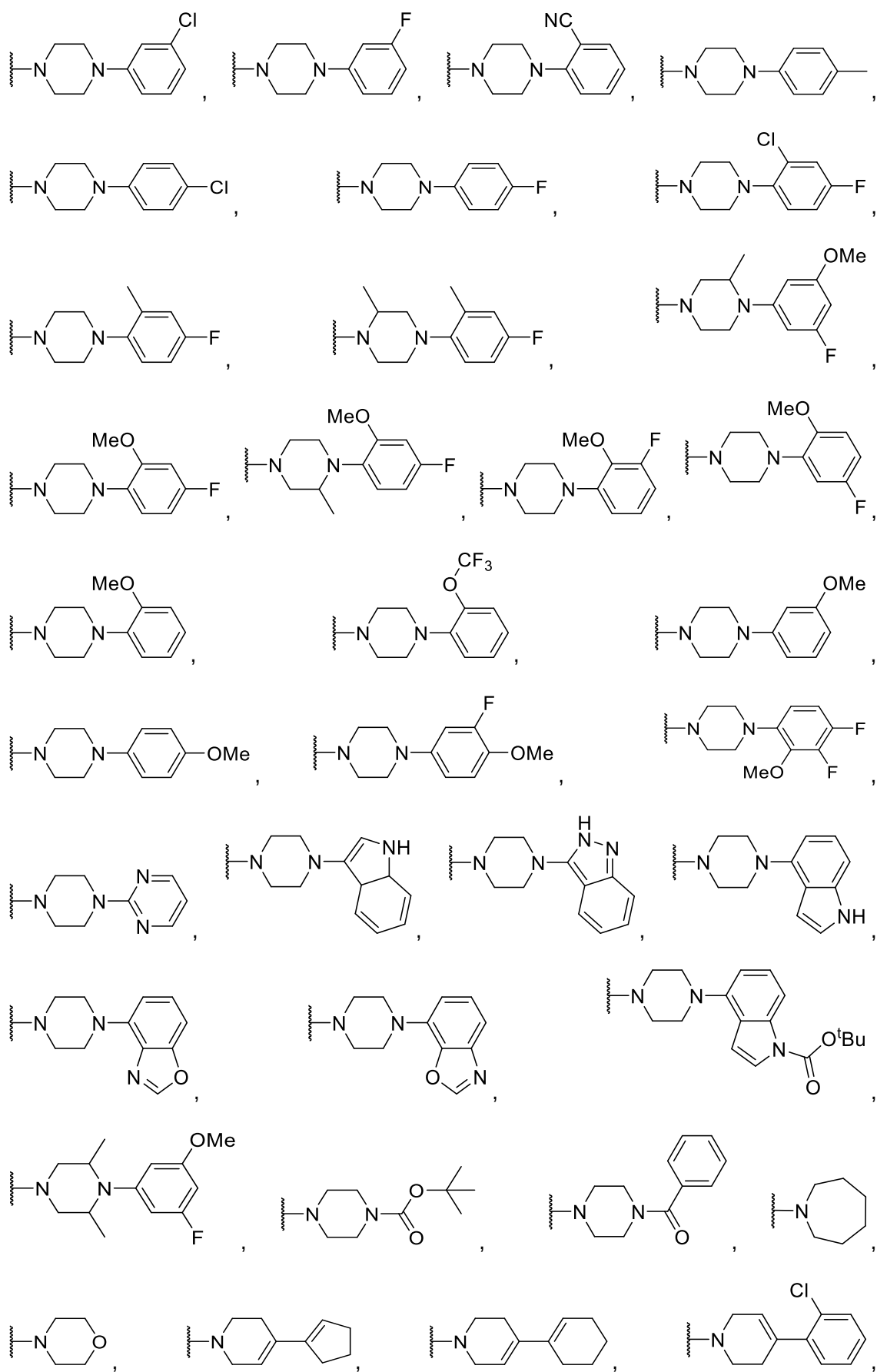
En algunos casos, R^2 comprende cicloalquilo C_{3-8} . En varios casos, R^2 comprende ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R^2 es heterocicloalquilo C_{3-9} o heterocicloalqueno C_{3-9} . En diversas modalidades, R^2 comprende oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piranilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, morfolinilo o tetrahidropiridinilo. En diversas modalidades, el heterocicloalquilo C_{3-9} o el heterocicloalqueno C_{3-9} comprende un puente o un grupo espiro. En algunos casos, el heterocicloalquilo C_{3-9} que comprende un puente o un grupo espiro se selecciona del grupo que consiste de,

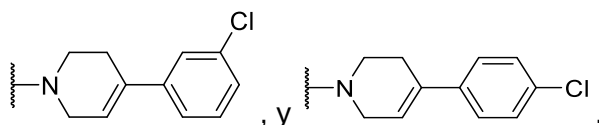


y R^6 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o arilo C_{6-10} . En algunos casos, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y CN. Ejemplos de grupos R^2 adecuados incluyen

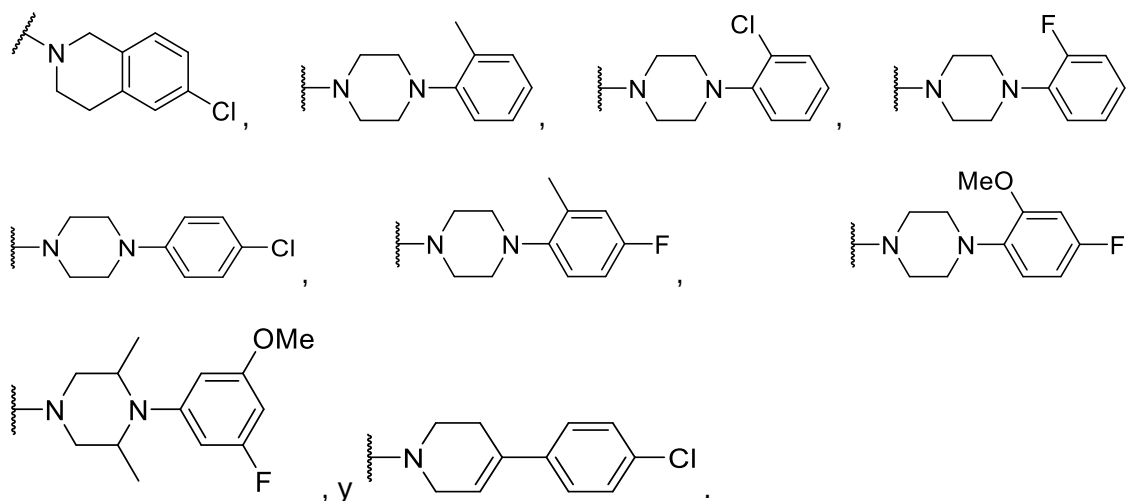


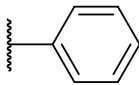


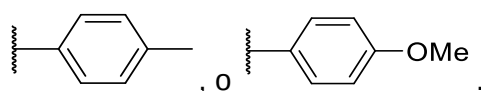




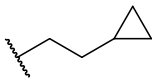
En algunos casos, R^2 se selecciona del grupo que consiste de

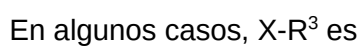
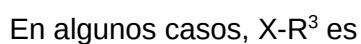


En varios casos, R^2 es arilo C_{6-10} . En algunas modalidades, R^2 es ,

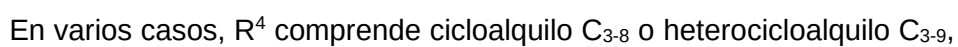


En diversas modalidades, X está ausente. En algunas modalidades, R^3 comprende alquilo C_{1-6} o H. En algunos casos, R^3 es alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunos casos, R^3 es 2-metilbutilo, isopropilo, isopentilo, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, CH_2CF_3 o $CH_2CH_2CF_3$. En varios casos, R^3 es isobutilo.

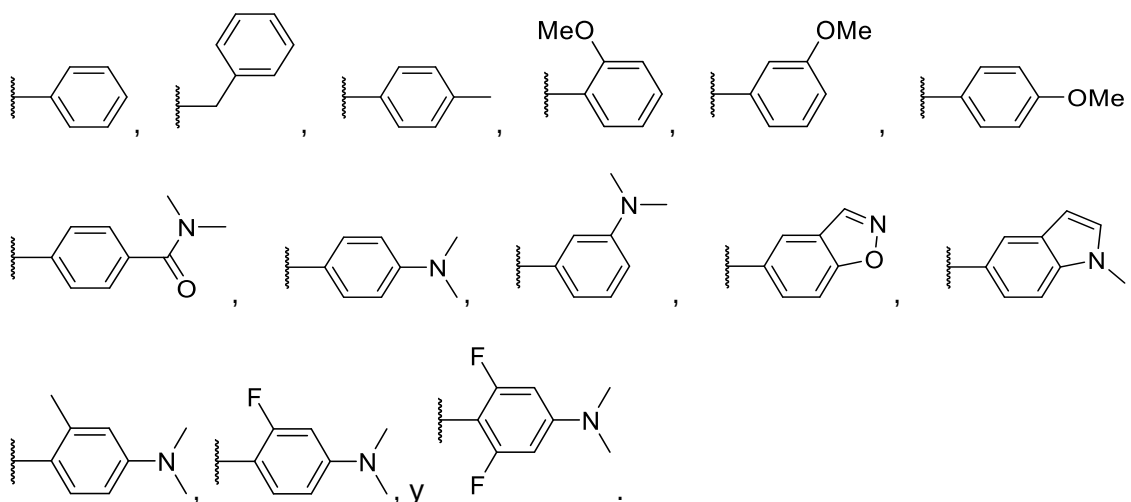
En algunas modalidades, X es alquileo C_{1-3} . En algunos casos, X es CH_2 , CH_2CH_2 o $CH(CH_3)$. En varios casos, R^3 comprende cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-6} . En algunas modalidades, R^3 comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahidropiranilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, o pirimidinilo. Ejemplos de $X-R^3$ adecuados incluyen ,



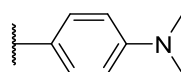
comprende alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀. En algunos casos, X-R³ es ,



En varias modalidades, R^4 comprende arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{2-9} , y R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , $C(O)N(R^N)_2$ y $N(R^N)_2$, y cada R^N es independientemente H o alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^4 se selecciona del grupo que consiste de

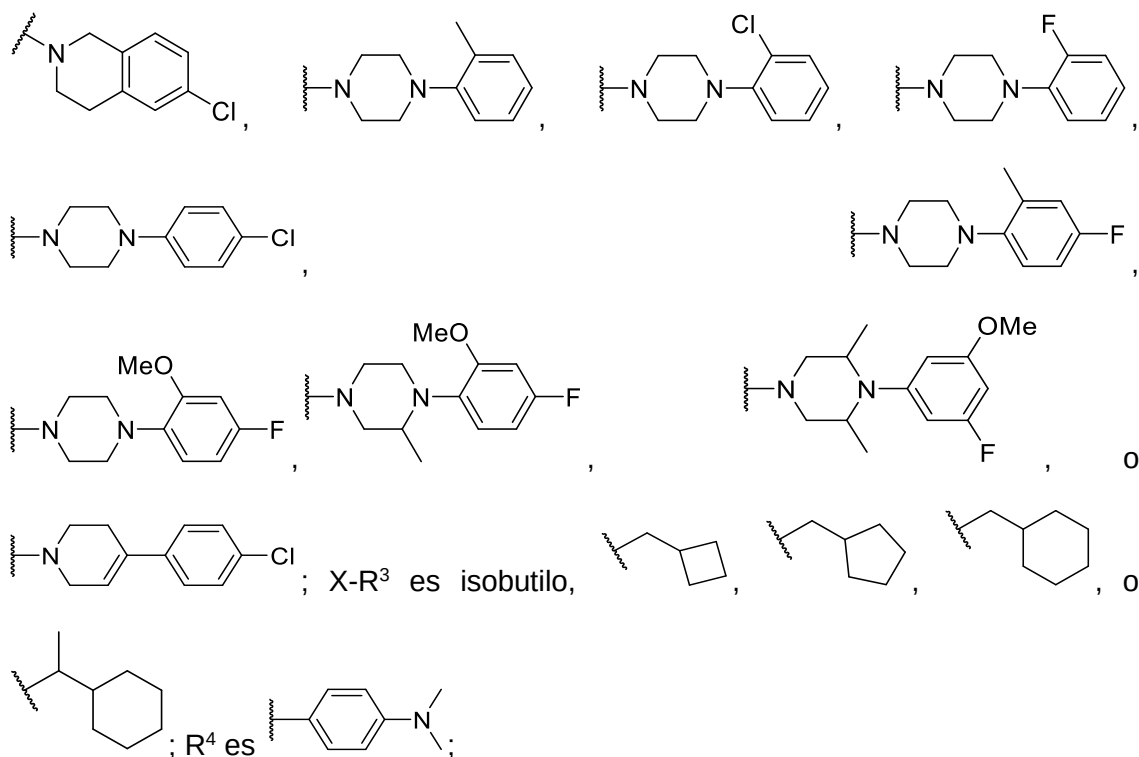


En diversas modalidades, R^4 es

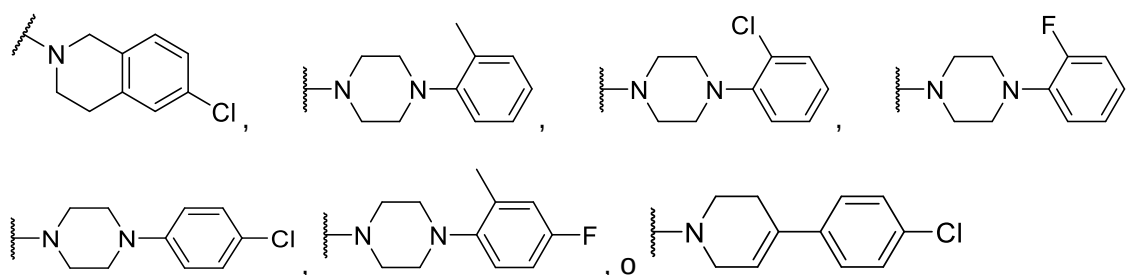
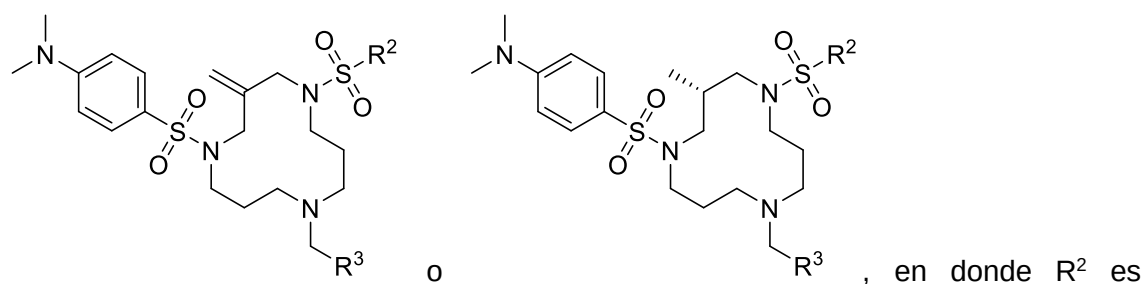


En algunas modalidades, R^a , R^b , R^{1a} y R^{1b} son cada uno H, R^1 es $=CH_2$

o CH_3 ; R^2 es



y cada Y es SO₂. En algunos casos, R¹ está en una configuración (S). En algunos casos, aquí se proporcionan compuestos que comprenden una estructura



y R³ es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) se muestran en el cuadro A, como compuestos **A1-A210**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos casos, el compuesto es un compuesto de **A1-A151**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CUADRO A

No.	Estructura
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

A6	
A7	
A8	
A9	
A10	

A11	
A12	
A13	
A14	
A15	

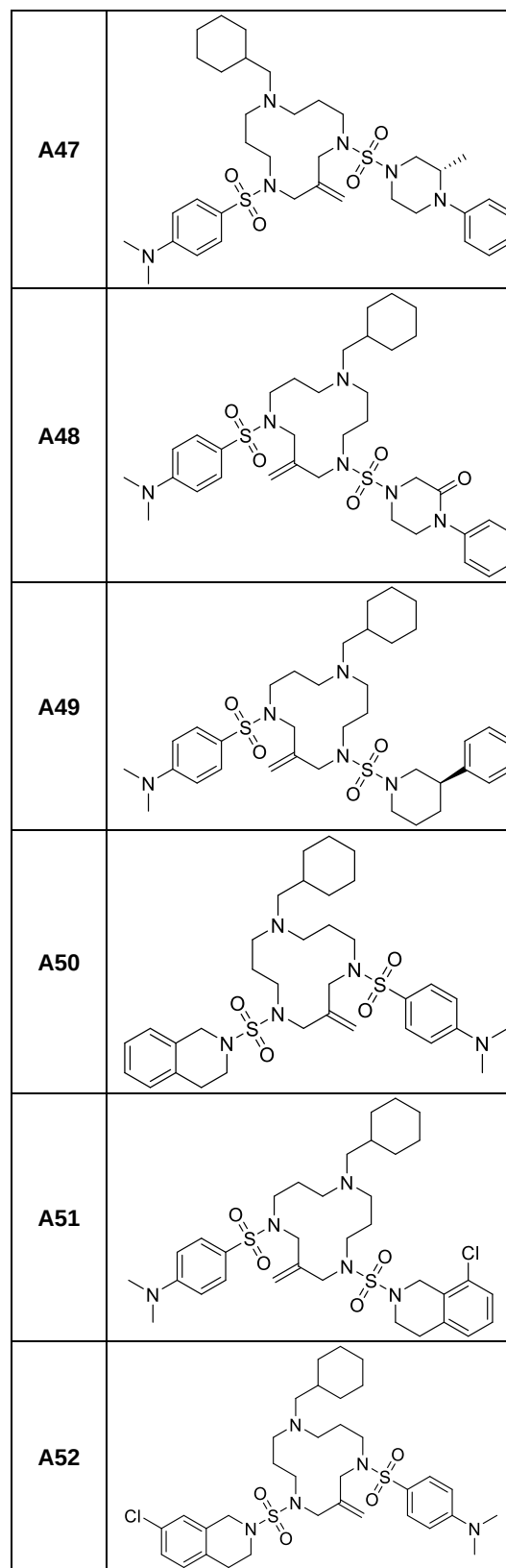
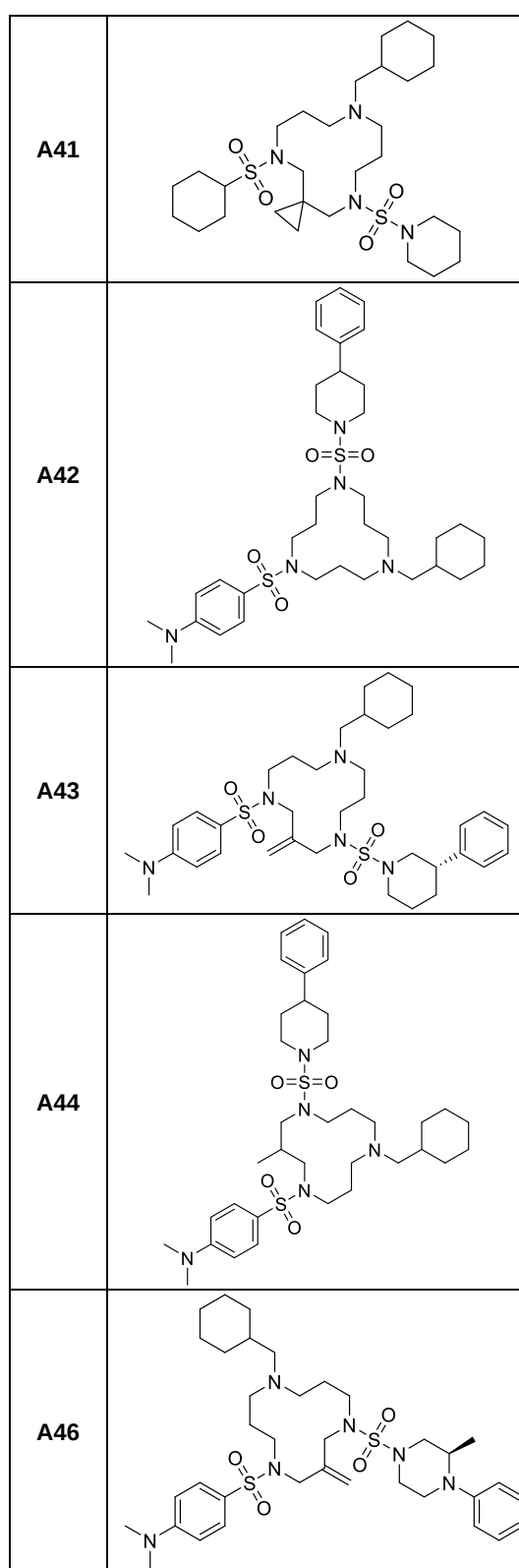
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

A21	
A22	
A23	
A24	
A25	

A26	
A27	
A28	
A29	
A30	

A31	
A32	
A33	
A34	
A35	

A36	
A37	
A38	
A39	
A40	



A53	
A54	
A55	
A56	
A57	

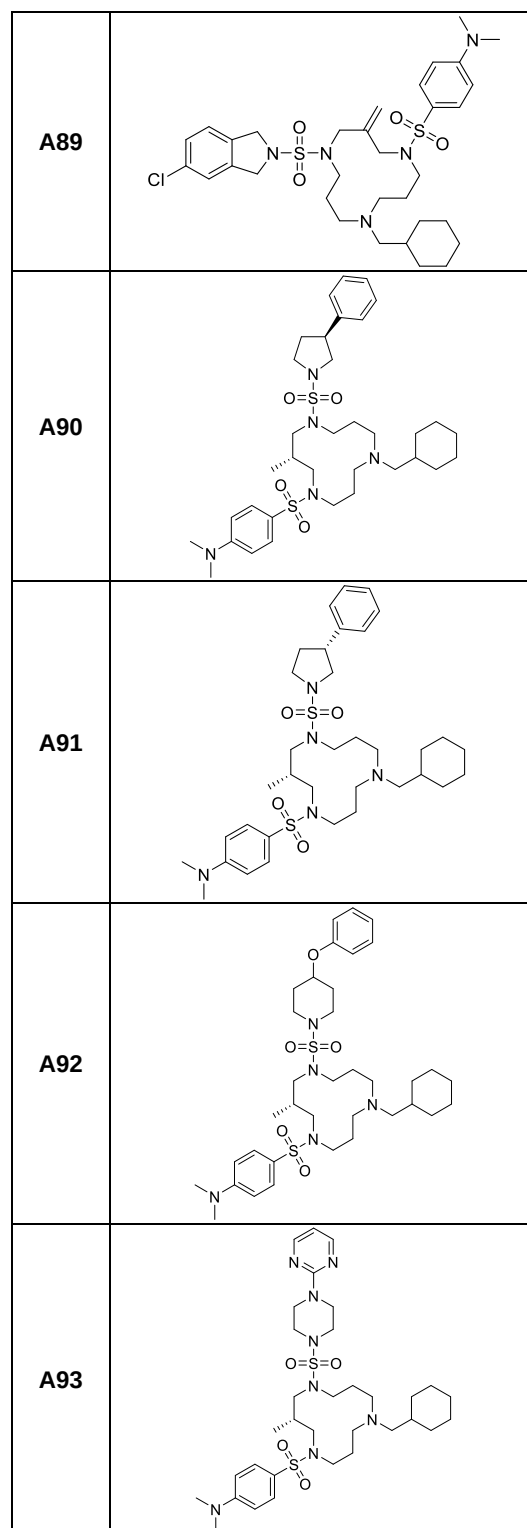
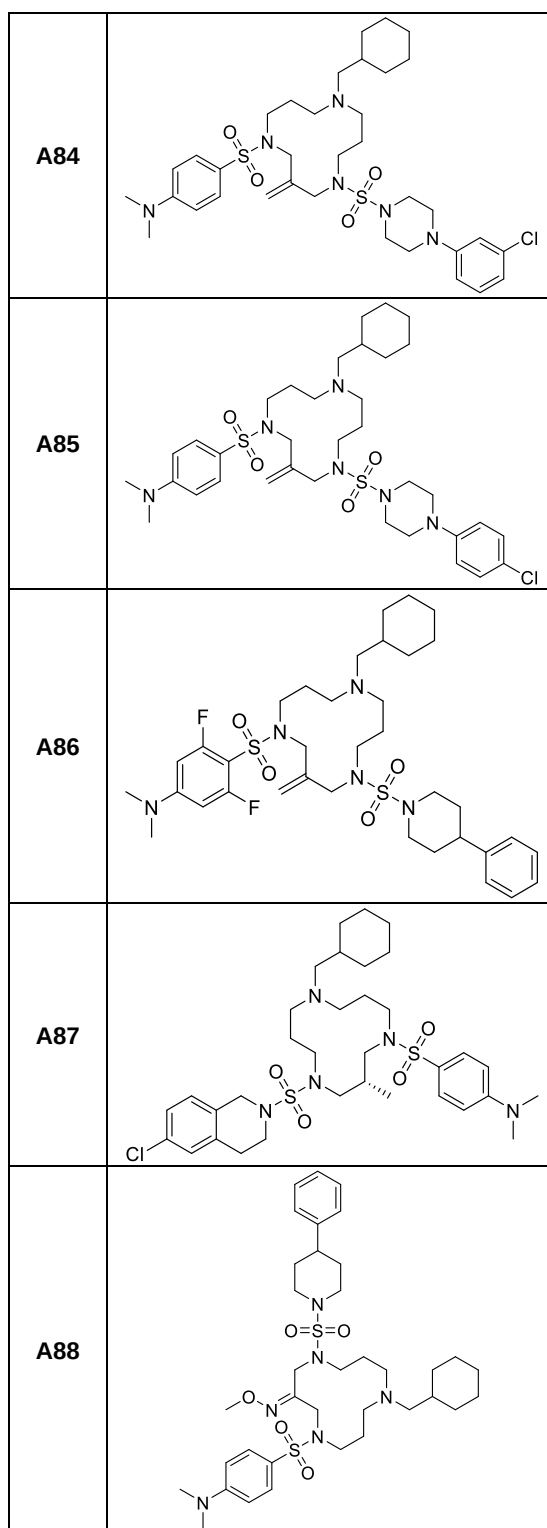
A58	
A59	
A60	
A61	
A63	

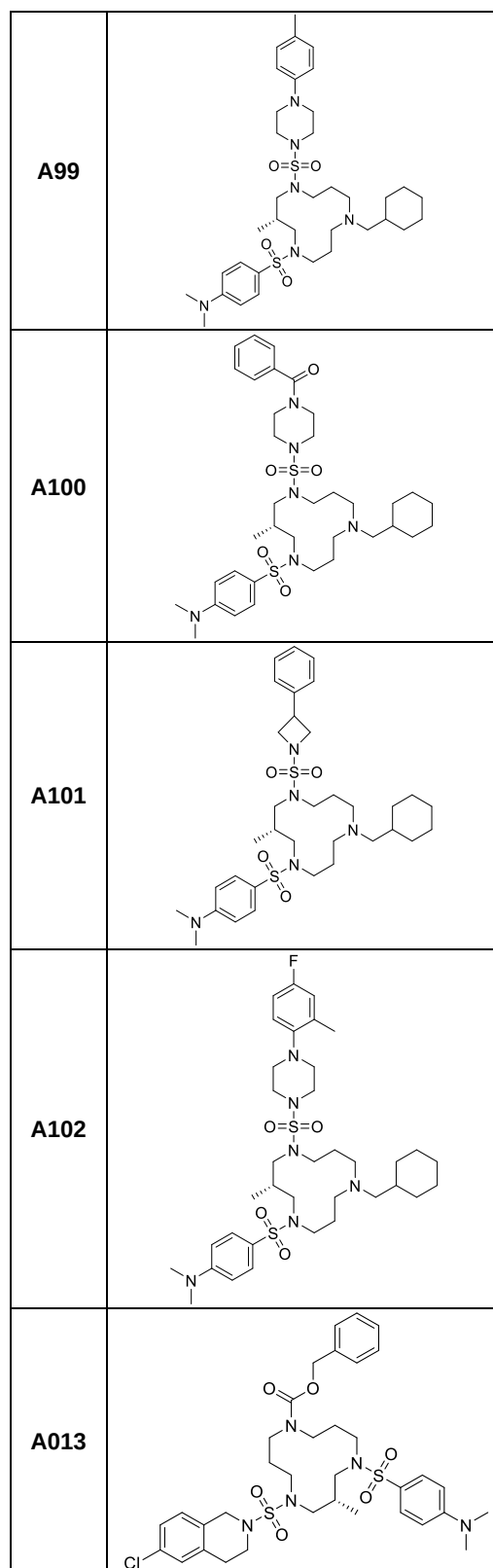
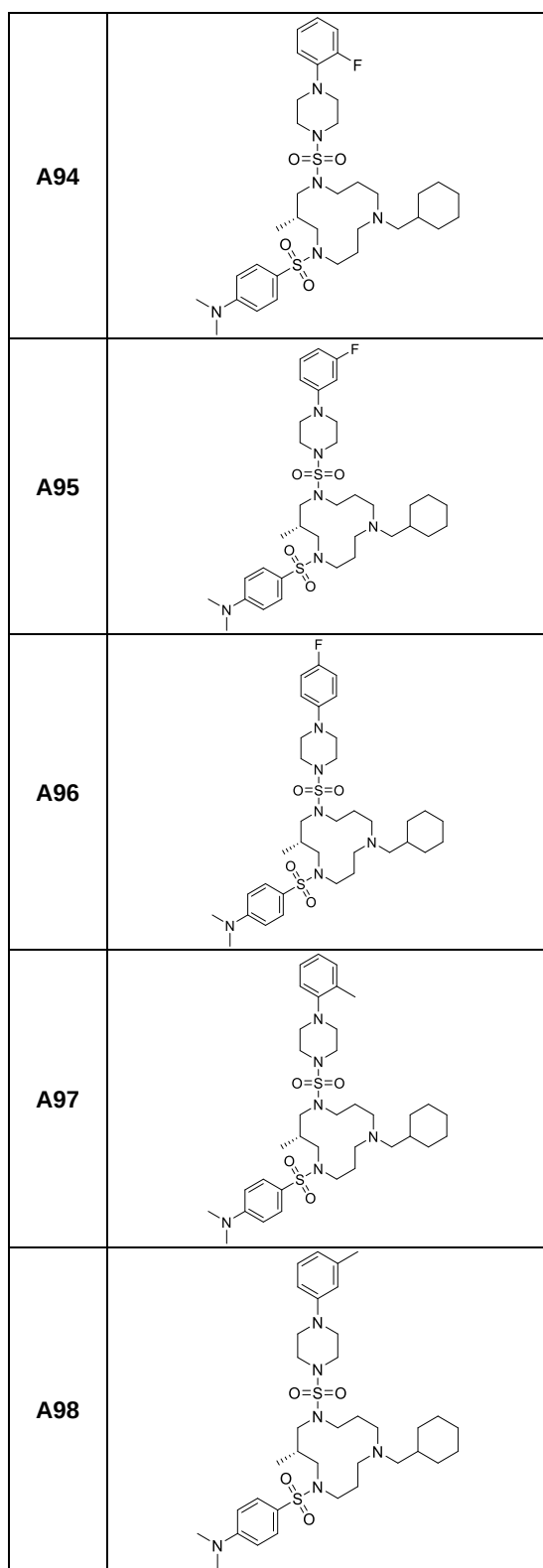
A64	
A65	
A66	
A67	
A68	

A69	
A70	
A71	
A72	
A73	

A74	
A75	
A76	
A77	
A78	

A79	
A80	
A81	
A82	
A83	





A104	
A105	
A106	
A107	
A108	
A109	

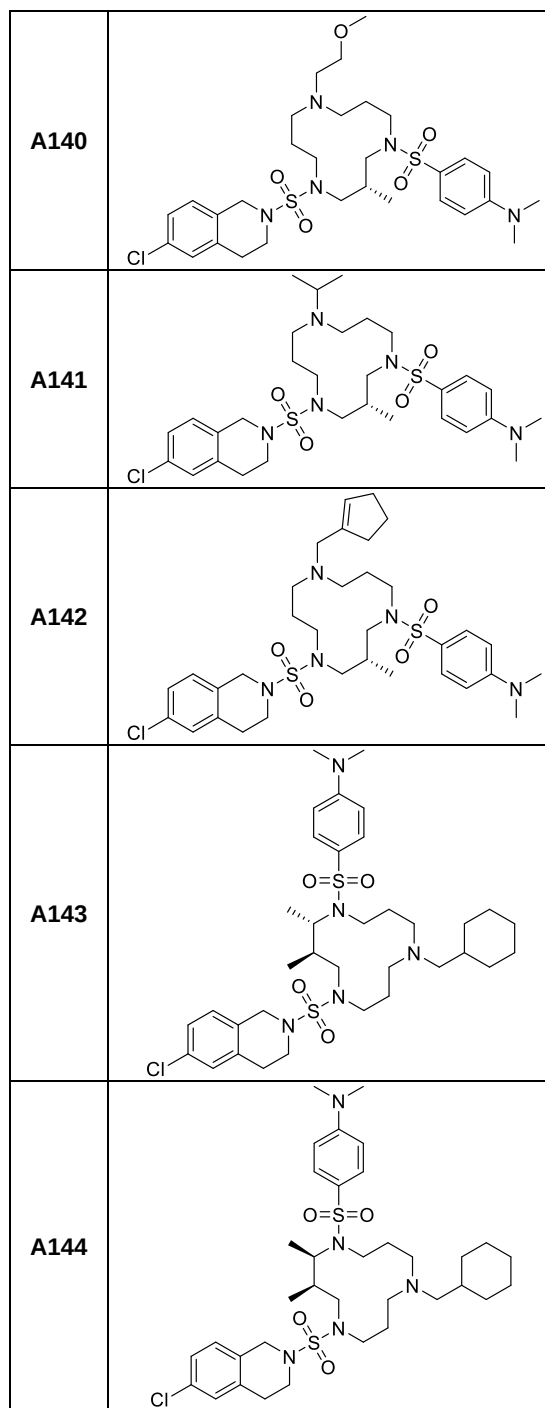
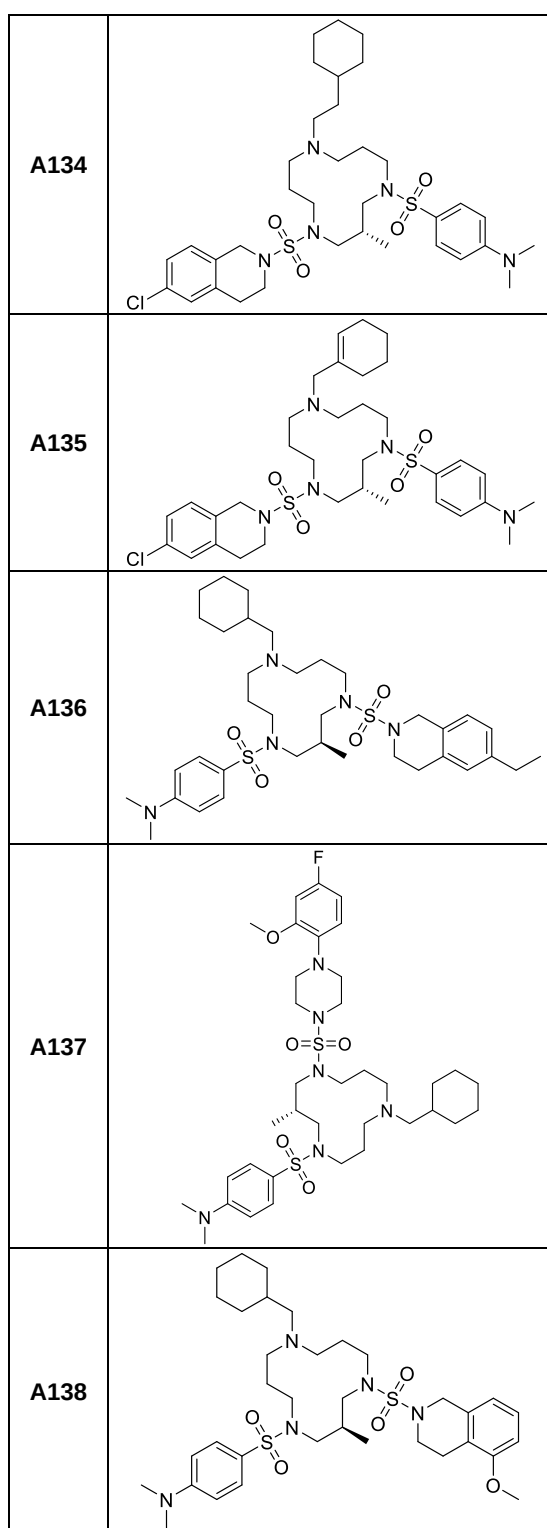
A110	
A111	
A112	
A113	

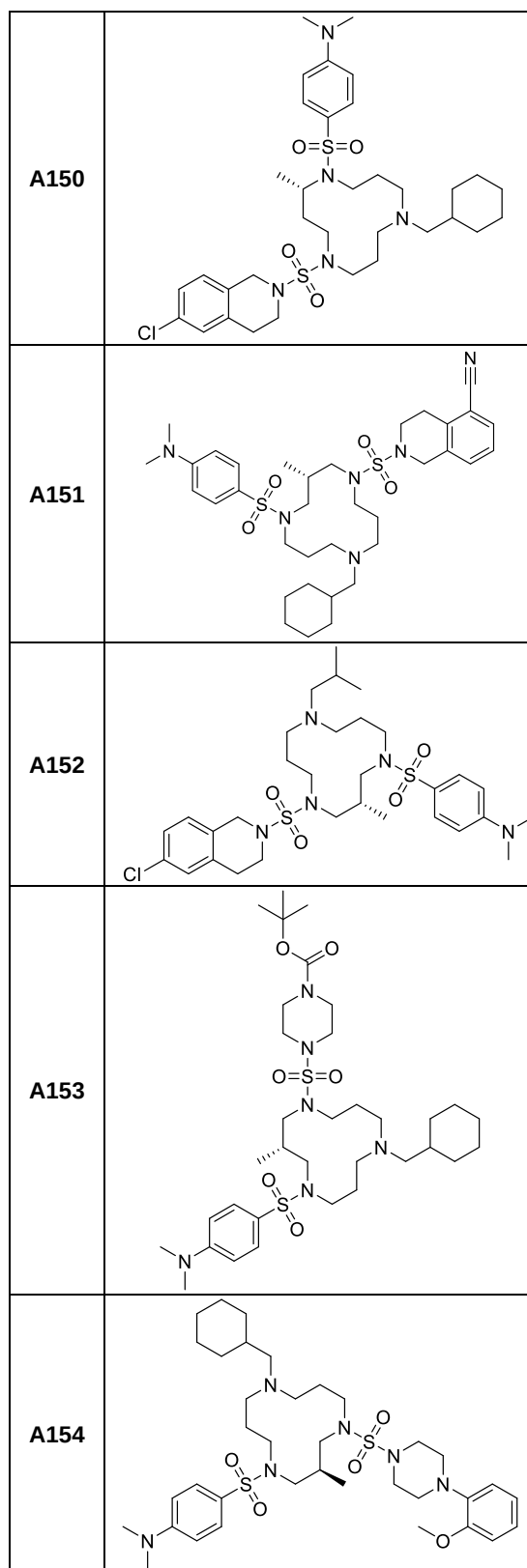
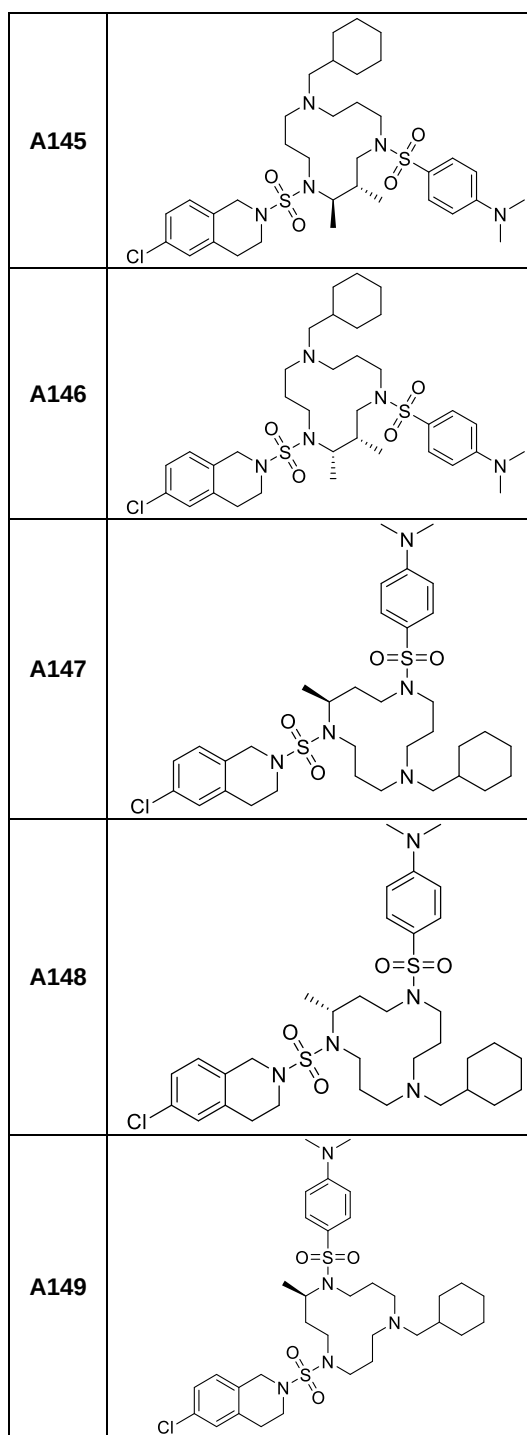
A114	
A115	
A116	
A117	

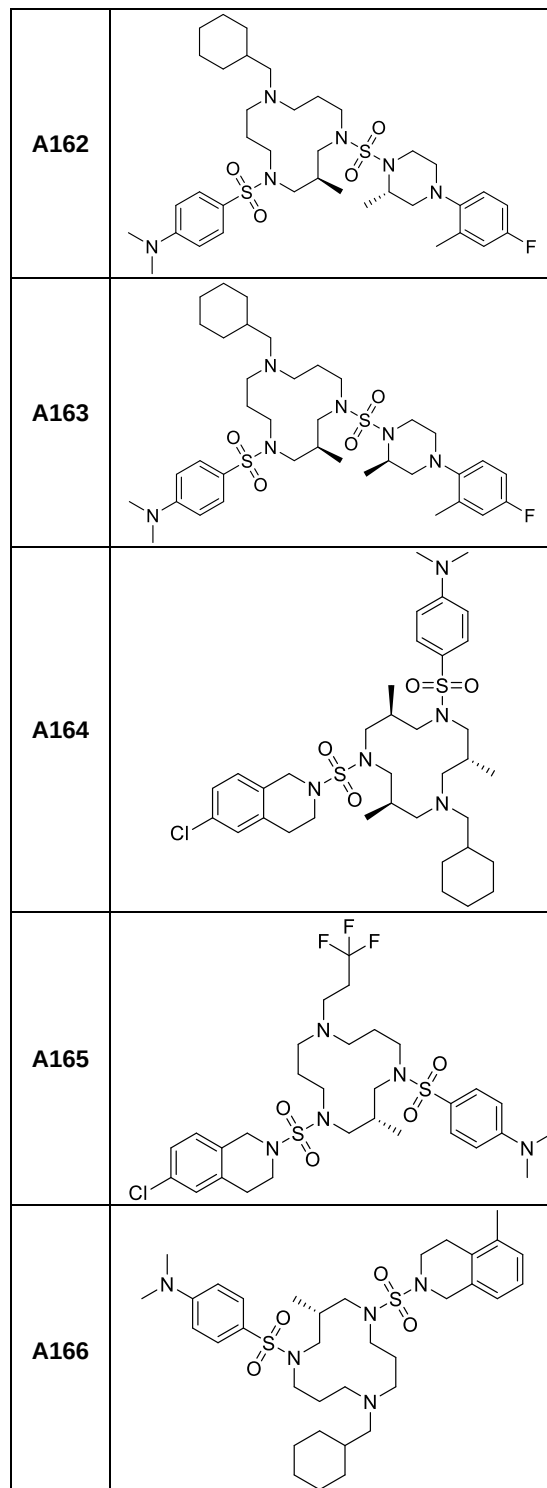
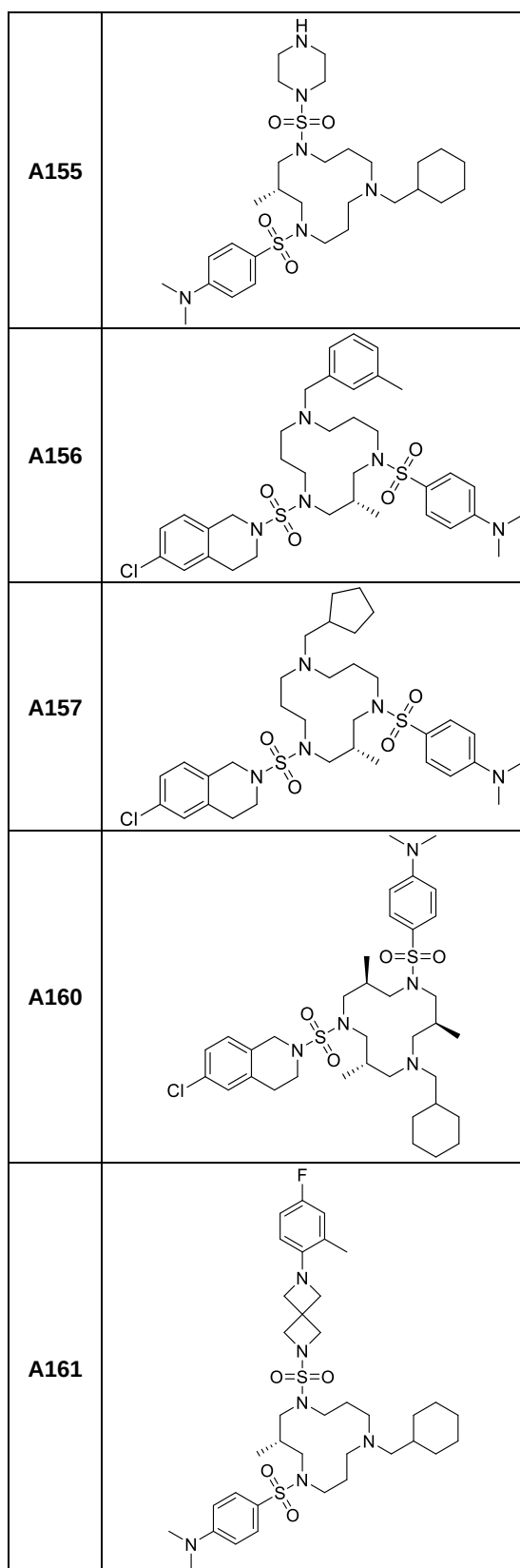
A118	
A119	
A120	
A121	
A122	

A123	
A124	
A125	
A126	
A127	
A128	

A129	
A130	
A131	
A132	
A133	







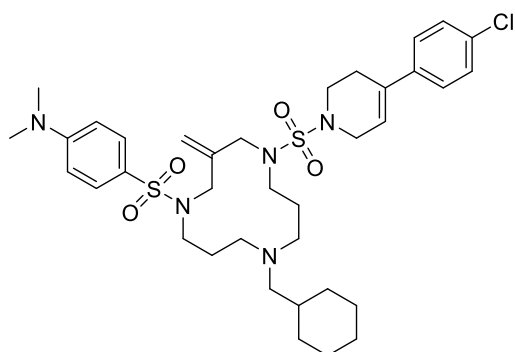
A167	
A168	
A169	
A170	
A171	
A172	
A173	
A174	
A175	
A176	
A177	

A178	
A179	
A180	
A181	
A182	
A183	
A184	
A185	
A187	
A188	
A189	

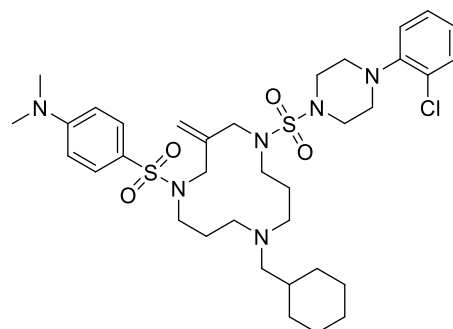
A190	
A191	
A192	
A193	
A194	
A195	
A196	
A197	
A198	
A199	

A200	
A201	
A202	
A203	
A204	
A205	

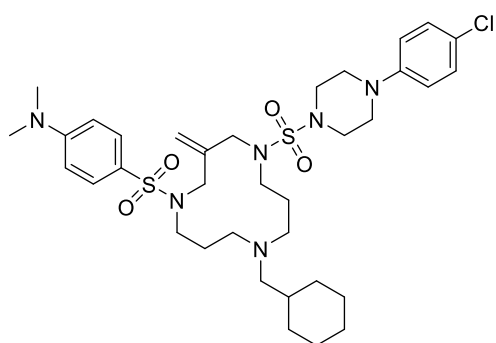
A206	
A207	
A208	
A209	
A210.	



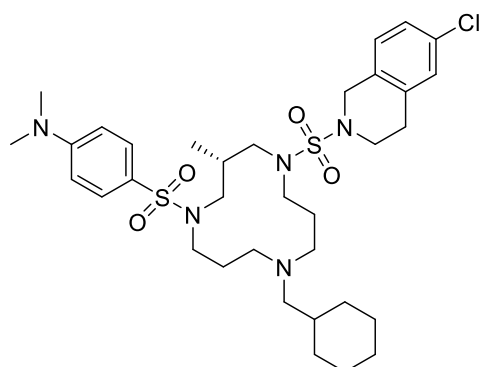
,



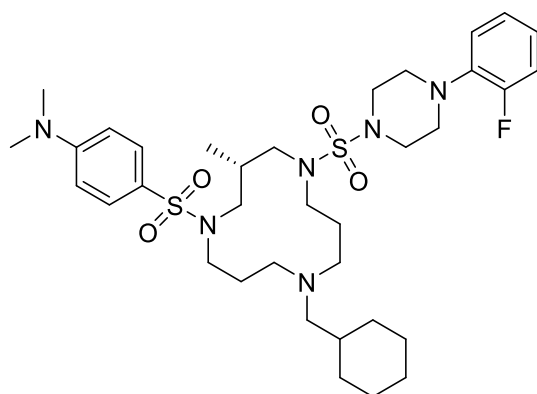
,



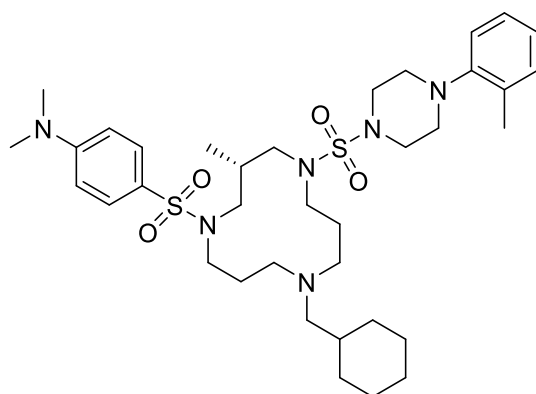
,



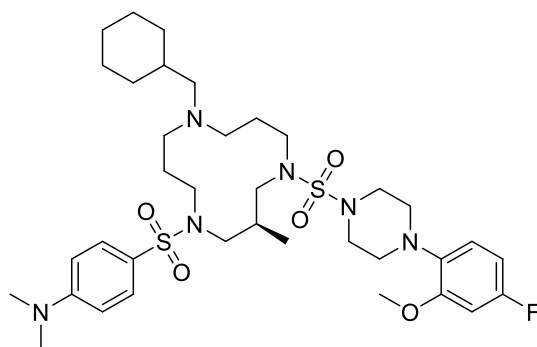
,



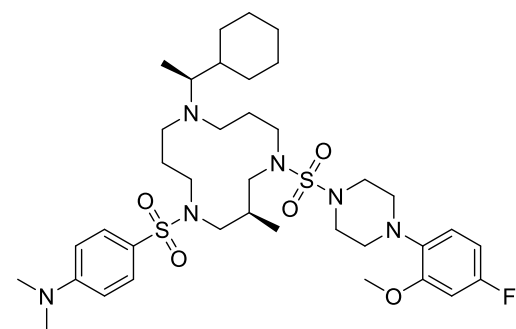
,



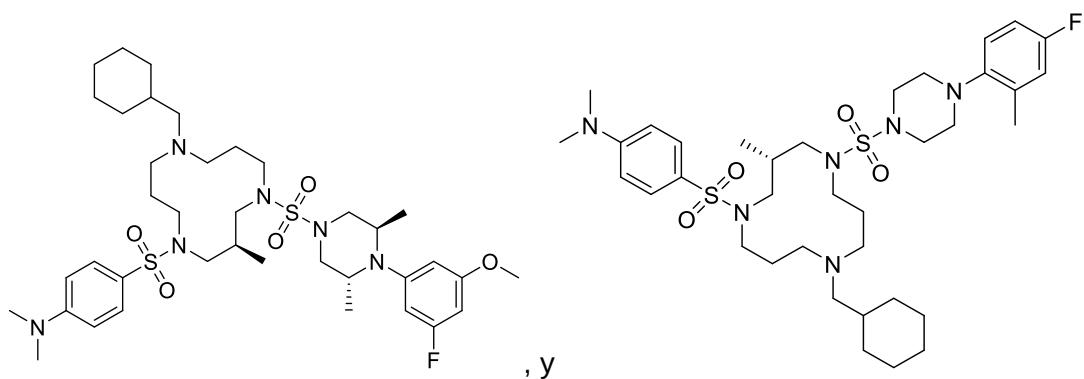
,



,



,



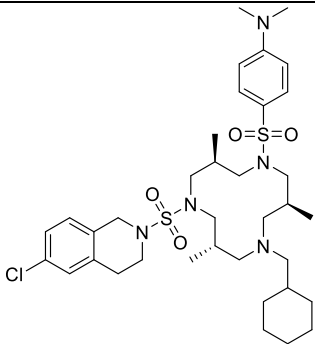
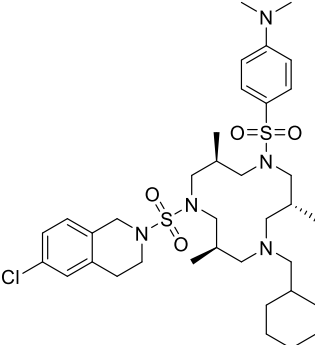
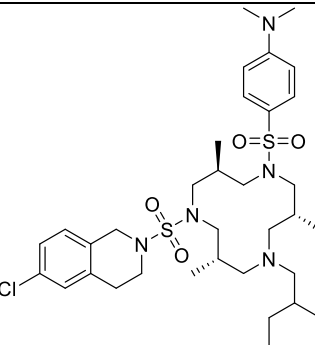
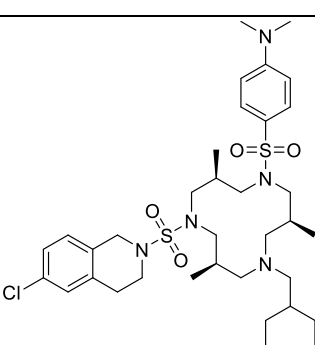
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

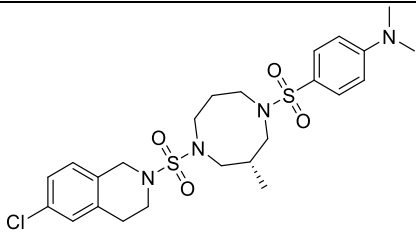
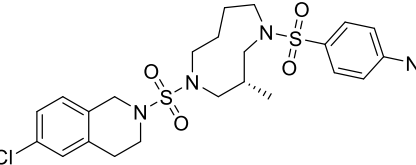
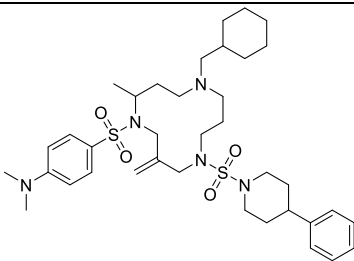
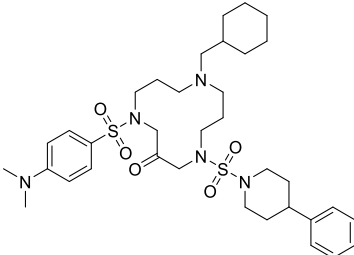
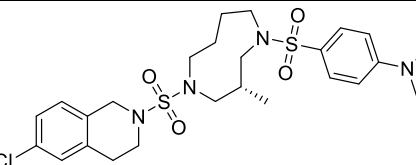
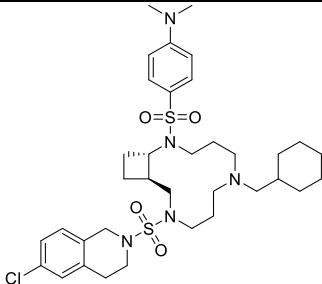
Los compuestos adicionales de la descripción se muestran en el cuadro B como compuestos **B1-B22**, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunos casos, el compuesto es un compuesto de **B1-B20**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CUADRO B

No.	Estructura
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

No.	Estructura
B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	

No.	Estructura
B13	
B14	
B15	
B16	

No.	Estructura
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	

Las estructuras químicas que tienen uno o más estereocentros representados con enlaces discontinuos y en negrita (es decir, **.....** y **—**) pretenden

indicar una estereoquímica absoluta del estereocentro(s) presente(s) en la estructura química. Los enlaces simbolizados por una línea simple no indican una preferencia estéreo. A menos que se indique lo contrario, las estructuras químicas que incluyen uno o más estereocentros que se ilustran aquí sin indicar estereoquímica absoluta o relativa, abarcan todas las posibles formas estereoisoméricas del compuesto (por ejemplo, diastereoisómeros, enantiómeros) y mezclas de los mismos. Las estructuras con una sola línea en negrita o discontinua, y al menos una línea simple adicional, abarcan una sola serie enantiomérica de todos los diastereoisómeros posibles.

Síntesis de inhibidores de la secreción de proteínas

Los compuestos proporcionados aquí pueden sintetizarse usando técnicas convencionales de materiales de partida fácilmente disponibles conocidos por los expertos en la técnica. En general, los compuestos proporcionados aquí se obtienen convenientemente a través de métodos estándar de síntesis de química orgánica.

Síntesis de compuestos finales

En algunos casos, los compuestos descritos aquí pueden sintetizarse haciendo reaccionar un cloruro de sulfonilo que tiene un grupo R^2 deseado con propano-1,3-diamina, y haciendo reaccionar el producto resultante con un aldehído que tiene un grupo R^3 deseado para formar compuesto propil amina N-sustituido. Se puede introducir un grupo propil amino en la propilamina N-sustituida en la posición R^4 mediante reacción con 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona seguida de hidrazina, y se puede acoplar un grupo R^4 deseado al compuesto haciendo reaccionar el compuesto con un cloruro de sulfonilo funcionalizado con el grupo R^4 deseado. Finalmente, el compuesto puede ciclarse a través de un agente de ciclación que tiene un grupo R^1 deseado, tal como 3-cloro-2-clorometil-1-propeno, 2-metilpropano-1,3-diil dietanosulfonato, ciclopropano-1,1-diilbis(metileno)dietanosulfonato, 1,3-

dicloropropano o 1,4-diclorobutano.

En algunas modalidades, los compuestos que tienen un grupo metileno en R¹ se pueden sintetizar acoplando un grupo (3-aminopropil)propano-1,3-diamina derivatizado con los grupos R³ y R⁴ deseados con un grupo R²-cloruro de sulfamoilo deseado o R²-cloruro de sulfanilo, y luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con 3-cloro-2-clorometil-1-propeno para formar el compuesto de triazaciclododecansulfonamida desecada, como se ejemplifica en la Ruta 1 en la sección de Ejemplos.

En diversas modalidades, los compuestos que tienen un grupo metileno en R¹ pueden sintetizarse acoplando butano-1,3-diamina protegida con un aldehído que tiene un grupo R³ deseado para formar un 3-(azaneil)-*N*-butan-1-amina, haciendo reaccionar el grupo amino en la posición R² con un grupo cloro funcionalizado con un grupo R² deseado, introduciendo un grupo propilamino en la 3-(azaneil)-*N*-butan-1-amina en la posición R⁴ a través de la reacción con 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona seguida de hidracina, haciendo reaccionar el grupo amino resultante en la posición R⁴ con un grupo cloro funcionalizado con un grupo R⁴ deseado, y luego reaccionando el compuesto resultante con 3-cloro-2-clorometilo-1-propeno para formar el compuesto de triazaciclododecansulfonamida deseado, como se ejemplifica en la Ruta 2 en la sección de Ejemplos.

En algunos casos, los compuestos que tienen un grupo espiro en R¹ se pueden sintetizar haciendo reaccionar un grupo *N*-(3-(azaneil)propil)propano-1,3-diamino derivado con los grupos R², R³ y R⁴ deseados con 1,1-diilbis(metileno)dietanosulfonato derivado con el grupo espiro deseado, como se ejemplifica en las Rutas 3, 8 y 9 en la sección de Ejemplos.

En varios casos, los compuestos proporcionados aquí pueden sintetizarse reduciendo un grupo bencilo en R² en *N*-(3-(azaneil)propil)propano-1,3-diamino funcionalizado con los grupos R³ y R⁴ deseados, y luego reaccionando el producto resultante con un aldehído deseado derivado con un grupo R² deseado (por

ejemplo, dimetilciclohexilo), como se ejemplifica en la Ruta 4 en la sección de Ejemplos.

En algunas modalidades, los compuestos que tienen un grupo carboxilato en R^2 se pueden preparar haciendo reaccionar un grupo triazaciclododensulfonilo derivado con los grupos R^1 , R^3 y R^4 deseados con un grupo alquilo y trifosgeno deseados en condiciones básicas, como se ilustra en la Ruta 5 en la Sección de Ejemplos.

En diversas modalidades, los compuestos que tienen un grupo piperidinilo en R^2 pueden prepararse haciendo reaccionar con DBU/mercaptoetanol, un compuesto de triazaciclododensulfonilo que tiene los grupos R^1 , R^3 y R^4 deseados y funcionalizarse en R^2 con un grupo nitrofenilo, y luego unir el producto resultante con cloruro de piperidinil sulfonilo, como se ejemplifica en la Ruta 6 en la sección de Ejemplos.

En algunas modalidades, los compuestos que tienen un grupo hidrógeno en R^1 se pueden sintetizar acoplando *N*-(3-(azaneil)propil)propano-1,3-diamino funcionalizado con los grupos R^2 , R^3 y R^4 deseados con 1,3-dicloropropano o 1,4-diclorobutano, como se ejemplifica en las rutas 7 y 17 en la sección de ejemplos.

En algunos casos, los compuestos que tienen un grupo clorofenilmetanona en R^2 se pueden sintetizar haciendo reaccionar triazaciclododensulfonilo funcionalizado con los grupos R^1 , R^3 y R^4 deseados con cloruro de 4-clorobenzoilo en condiciones básicas, como se ejemplifica en la Ruta 10 en la Sección de Ejemplos.

En varios casos, los compuestos que tienen un grupo 4-(dimetilamino)-2-metilbencilo en R^4 y un grupo espiro en R^1 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto *N*-(3-(azaneil)propil)propano-1,3-diamino funcionalizado con los grupos R^2 y R^3 deseados con cloruro de 4-(dimetilamino)-2-metilbencenosulfonilo, y luego ciclando el compuesto mediante acoplamiento con 1,1-diilbis(metileno)dietanosulfonato derivado con el grupo espiro deseado usando

métodos descritos anteriormente aquí, como se ejemplifica en la Ruta 11 en la sección de Ejemplos.

En algunas modalidades, los compuestos descritos aquí pueden prepararse haciendo reaccionar un cloruro de sulfonilo que tiene un grupo R^2 deseado con propano-1,3-diamina, y haciendo reaccionar el producto resultante con un aldehído que tiene un grupo R^3 deseado para formar un compuesto de 3-(azaneil)-*N*-butan-1-amina. Se puede introducir un grupo propil amino en la 3-(azaneil)-*N*-butan-1-amina en la posición R^4 a través de la reacción con 2-(3-bromopropil)isoindolina-1,3-diona seguido de hidracina, y el grupo R^4 se puede acoplar al compuesto haciendo reaccionar el compuesto con el cloruro de sulfonilo deseado (por ejemplo, cloruro de 4-(dimetilamino)-2-metilbencenosulfonilo). Finalmente, el compuesto se puede ciclar a través de un agente de ciclación apropiado, tal como 3-cloro-2-clorometil-1-propeno, 2-metilpropano-1,3-diil dietanosulfonato, ciclopropano-1,1-diilbis(metileno)dietanosulfonato, 1,3-dicloropropano o 1,4-diclorobutano, como se describió anteriormente aquí, como se ejemplifica en la Ruta 12 en la sección de Ejemplos.

En diversas modalidades, los compuestos que tienen un grupo 4-fenilpiperidinil-1-il-sulfonilo en R^2 se pueden sintetizar haciendo reaccionar un grupo triazaciclododensulfonilo funcionalizado con los grupos R^1 , R^3 y R^4 deseados con 3-metil-1-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato, como se ejemplifica en la Ruta 14 en la sección de Ejemplos.

En algunos casos, los compuestos que tienen un grupo 4-fenilpiperidinil-1-ilo sulfonilo en R^2 se pueden sintetizar haciendo reaccionar *N*-(3-(azaneil)propil)propano-1,3-diamino funcionalizado con los grupos R^3 y R^4 deseados con 3-metil-1-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato, y luego ciclando el compuesto con un agente de ciclación apropiado, tal como 2-metilpropano-1,3-diil dietanosulfonato, 3-cloro-2-clorometil-1-propeno, ciclopropano-1,1-diilbis(metileno)dietanosulfonato, 1,3-dicloropropano o 1,4-diclorobutano, como se

describió anteriormente aquí, como se ejemplifica por Ruta 15 en la sección de ejemplos. Los compuestos análogos que tienen un grupo metilo adyacente al nitrógeno R⁴ se pueden sintetizar de manera similar utilizando 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno, como se ejemplifica en la Ruta 18 en la sección de Ejemplos.

En algunos casos, los compuestos que tienen un grupo alcohol para R¹ se pueden sintetizar mediante la ciclación de un compuesto *N*-(3-(azaneil)propil)propano-1,3-diamino con 1,3-dicloropropan-2-ol protegido bajo Condiciones básicas, como lo ejemplifica la Ruta 19 en la sección de Ejemplos. El grupo alcohol en R¹ se puede metilar por reacción con MeI y NaH en tolueno, como se ejemplifica en la Ruta 21 en la sección de ejemplos. El grupo alcohol en R¹ se puede oxidar a un carbonilo por reacción con periodinano Dess-Martin, como se ejemplifica en la Ruta 22 en la sección de ejemplos. El grupo carbonilo en R¹ se puede hacer reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para formar el compuesto de oxima, como se ejemplifica en la Ruta 25 en la sección de Ejemplos.

En varios casos, los compuestos que tienen un grupo S-metilo en R¹ pueden sintetizarse haciendo reaccionar un grupo amino funcionalizado con un grupo R² deseado con 2,3-dimetil-1-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato, seguido de CF₃SO₃Me, para formar 2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato funcionalizado con un grupo R² deseado. El producto se puede hacer reaccionar con (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropilo) funcionalizado con un grupo R⁴ deseado para formar (*S*)-*N,N'*-(2-metilpropano-1,3-diamino funcionalizado con los grupos R² y R⁴ deseados. El producto resultante puede hacerse reaccionar luego con (azanedil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato funcionalizado con un grupo R³ deseado para dar como resultado el compuesto deseado, como se ilustra en la Ruta 27 en los Ejemplos sección.

Síntesis de los intermedios

Los intermedios utilizados para preparar los compuestos descritos aquí

también pueden prepararse mediante métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, como se describe en los Ejemplos, sección a continuación (por ejemplo, Ruta 13, Ruta 16, Ruta 20, Ruta 24, Ruta 26, Ruta 28, Ruta 30, Ruta 31, Ruta 32, Ruta 33).

Métodos de uso

Los compuestos descritos aquí (por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), los compuestos enumerados en los Cuadros A y B, y las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores) pueden inhibir la secreción de proteínas de una proteína de interés. Los compuestos descritos aquí pueden interferir con la maquinaria de secreción de proteínas Sec61 de una célula. En algunos casos, un compuesto como se describe aquí inhibe la secreción de uno o más de TNF α , VCAM, PRL, IL-2, INF γ , CD4, insulina y PD-1 (ratón y/o humano), o cada uno de TNF α , VCAM, PRL, IL-2, INF γ , CD4, insulina y PD-1 (ratón y/o humano). En algunos casos, un compuesto como se describe aquí puede inhibir la secreción de una proteína de punto de control, o inhibir la secreción de una proteína de la superficie celular, una proteína asociada al retículo endoplásmico o una proteína secretada involucrada en la regulación de las respuestas inmunitarias antitumorales. En varios casos, un compuesto descrito aquí puede inhibir la secreción de uno o más de PD-1, PD-L1, TIM-1, LAG-3, CTLA4, BTLA, OX-40, B7H1, B7H4, CD137, CD47, CD96, CD73, CD40, VISTA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGFR β y combinaciones de los mismos. La actividad de secreción de proteínas se puede evaluar de la manera descrita en la sección de ejemplos a continuación.

Como se usa aquí, el término "inhibidor" pretende describir un compuesto que bloquea o reduce la actividad de una diana farmacológica (por ejemplo, un compuesto que inhibe la función Sec61 en la ruta de secreción de proteínas). Un inhibidor puede actuar con inhibición competitiva, descompetitiva o no competitiva. Un inhibidor puede unirse de manera reversible o irreversible, y por lo

tanto, el término incluye compuestos que son sustratos suicidas de una proteína o enzima. Un inhibidor puede modificar uno o más sitios en o cerca del sitio activo de la proteína, o puede causar un cambio conformacional en otra parte de la enzima. El término inhibidor se usa más ampliamente aquí que la literatura científica para abarcar también otras clases de agentes farmacológicamente o terapéuticamente útiles, tales como agonistas, antagonistas, estimulantes, cofactores y similares.

Por lo tanto, aquí se proporcionan métodos para inhibir la secreción de proteínas en una célula. En estos métodos, una célula se pone en contacto con un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto listado en el cuadro A o B, y las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores), o una formulación farmacéutica del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la secreción de la proteína de interés. En algunas modalidades, la célula se pone en contacto *in vitro*. En diversas modalidades, la célula se pone en contacto *in vivo*. En diversas modalidades, la puesta en contacto incluye administrar el compuesto o la formulación farmacéutica a un sujeto.

Las consecuencias biológicas de la inhibición de Sec61 son numerosas. Por ejemplo, se ha sugerido la inhibición de Sec61 para el tratamiento o la prevención de la inflamación y/o el cáncer en un sujeto. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas para los compuestos específicos de la Sec61 proporcionan un medio para administrar un medicamento a un sujeto y tratar estas condiciones. Tal como se usa aquí, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o condición, y/o síntomas asociados con la misma. Aunque no está excluido, el tratamiento de una enfermedad o condición no requiere que la enfermedad, condición o síntomas asociados con ella se eliminen por completo. Como se usa aquí, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o condición, o de una recurrencia de una enfermedad previamente controlada. o condición, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o

es susceptible de desarrollar una enfermedad o condición o una recurrencia de la misma. El término "tratar" y los sinónimos contemplan administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un individuo que necesite tal tratamiento. En el sentido de la invención, "tratamiento" también incluye la profilaxis de recaída o la profilaxis de fase, así como el tratamiento de signos agudos o crónicos, síntomas y/o disfunciones. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Puede efectuarse durante un período corto, orientarse a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, en el contexto de una terapia de mantenimiento. Tal como se usa aquí, los términos "prevenir", "que previene", "prevención" están reconocidos en la técnica, y cuando se usan en relación con una condición, como una recidiva local (por ejemplo, dolor), una enfermedad como el cáncer, El complejo de síndrome, como la insuficiencia cardíaca o cualquier otra condición médica, se entiende bien en la técnica e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia o retrasa la aparición de los síntomas de una condición médica en un sujeto en relación con un sujeto que no recibe la composición. Por lo tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir el número de crecimientos cancerosos detectables en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico en relación con una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de crecimientos cancerosos detectables en una población tratada versus una población de control no tratada, por ejemplo, por una cantidad estadísticamente y/o clínicamente significativa. La prevención de una infección incluye, por ejemplo, reducir el número de diagnósticos de infección en una población tratada versus una población de control no tratada, y/o retrasar la aparición de los síntomas de la infección en una población tratada versus una población de control no tratada. La prevención del dolor incluye, por ejemplo, reducir la magnitud de, o alternativamente retrasar, las sensaciones de dolor experimentadas por los sujetos en una población tratada en comparación con una población control no tratada. Tal como se usa aquí, los términos "paciente" y "sujeto" pueden usarse indistintamente y

significa animales, como perros, gatos, vacas, caballos y ovejas (es decir, animales no humanos) y humanos. Los pacientes particulares son mamíferos (por ejemplo, seres humanos). El término paciente incluye hombres y mujeres.

La inhibición de la secreción mediada por Sec61 de proteínas inflamatorias (por ejemplo, TNF α) puede interrumpir la señalización de la inflamación. Por lo tanto, aquí se proporciona un método para tratar la inflamación en un sujeto administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí (es decir, un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto listado en el cuadro A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores).

Además, la viabilidad de las células cancerosas se basa en el aumento de la secreción de proteínas en la sala de emergencia para la supervivencia. Por lo tanto, la inhibición no selectiva o parcialmente selectiva de la secreción de proteínas mediada por Sec61 puede inhibir el crecimiento del tumor. Alternativamente, en el contexto de la oncología inmunológica, los inhibidores de la secreción selectiva de las proteínas de control inmunes secretadas o transmembrana conocidas (por ejemplo, PD-1, TIM-3, LAG3, etc.) pueden provocar la activación del sistema inmunitario contra varios cánceres.

Por consiguiente, también se proporciona aquí un método para tratar el cáncer en un sujeto administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), un compuesto listado en el cuadro A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores). Los cánceres contemplados específicamente que pueden tratarse utilizando los compuestos y las composiciones descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, melanoma, mieloma múltiple, próstata, pulmón, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, leucemia, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma, linfoma anaplásico anaplásico de células grandes transformadas con NPM/ALK, linfoma difuso de células B grandes, tumores neuroendocrinos, mama, linfoma de células del manto, carcinoma de células renales,

rabdomiosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular, cáncer de páncreas, carcinoma de tiroides, linfoma anaplásico de células grandes, hemangioma, cáncer de cabeza y cuello, vejiga y cáncer colorrectal. En algunos casos, el cáncer es un tumor sólido. En varios casos, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas, carcinoma gástrico o cáncer pancreático.

Los compuestos descritos aquí también se contemplan para usarse en la prevención y/o el tratamiento de una multitud de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades proliferativas, enfermedades neurotóxicas/degenerativas, condiciones isquémicas, trastornos autoinmunes y autoinflamatorios, inflamación, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, VIH, cánceres, rechazo de injertos de órganos, choque séptico, infecciones virales y parasitarias, condiciones asociadas con la acidosis, degeneración macular, condiciones pulmonares, enfermedades de desgaste muscular, enfermedades fibróticas, enfermedades del crecimiento de los huesos y el cabello.

Los ejemplos de enfermedades o condiciones proliferativas incluyen retinopatía diabética, degeneración macular, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, nefropatía por IgA, cirrosis, atresia biliar, corazón congestivo, esclerodermia, fibrosis inducida por radiación y fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, trastorno vascular colágeno, sarcoidosis, enfermedades pulmonares intersticiales y trastornos pulmonares extrínsecos).

Las enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades agudas (por ejemplo, Bronquitis, conjuntivitis, miocarditis, pancreatitis) y crónicas (por ejemplo, Colecistitis crónica, bronquiectasia, estenosis de la válvula aórtica, reestenosis, psoriasis y artritis), junto con condiciones asociadas con inflamación tales como fibrosis, Infección e isquemia.

Los trastornos de inmunodeficiencia se producen cuando una parte del sistema inmunitario no funciona correctamente o no está presente. Pueden afectar los

linfocitos B, linfocitos T o fagocitos y ser heredados (por ejemplo, Deficiencia de IgA, inmunodeficiencia combinada grave (SCID), displasia tímica y granulomatoso crónico) o adquiridos (por ejemplo, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) e inmunodeficiencias inducidas por fármacos). Las condiciones relacionadas con el sistema inmunológico incluyen trastornos alérgicos, como alergias, asma y dermatitis atópica como el eccema. Otros ejemplos de tales condiciones relacionadas con el sistema inmunológico incluyen el lupus, la artritis reumatoide, la esclerodermia, la espondilitis anquilosante, la dermatomiositis, la psoriasis, la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal (como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn).

El rechazo del injerto de tejido/órgano se produce cuando el sistema inmunitario ataca por error a las células que se introducen en el cuerpo del huésped. La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), como resultado de un trasplante alogénico, surge cuando las células T del tejido del donante pasan a la ofensiva y atacan los tejidos del huésped. En las tres circunstancias, la enfermedad autoinmune, el rechazo del trasplante y la GVHD, la modulación del sistema inmunológico mediante el tratamiento del sujeto con un compuesto o composición de la descripción podría ser beneficiosa.

Aquí también se proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto descrito aquí. Una "enfermedad autoinmune" como se usa aquí es una enfermedad o trastorno que surge de y se dirige contra los tejidos de un individuo. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, respuestas inflamatorias tales como enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen psoriasis y dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica); esclerodermia sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal (como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa); síndrome de dificultad respiratoria (que incluye el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS)); dermatitis;

meningitis; encefalitis; uveítis colitis; glomerulonefritis; condiciones alérgicas como el eccema y el asma y otras condiciones que involucran la infiltración de células T y respuestas inflamatorias crónicas; aterosclerosis; deficiencia de adhesión de leucocitos; artritis Reumatoide; lupus eritematoso sistémico (SLE); diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes mellitus tipo I o diabetes mellitus dependiente de insulina); esclerosis múltiple; Síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmune; encefalomiелitis alérgica; Síndrome de Sjorgen; diabetes de inicio juvenil; y las respuestas inmunitarias asociadas con hipersensibilidad aguda y retardada mediada por citoquinas y linfocitos T que se encuentran típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que involucran diapedesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (CNS); síndrome de lesión de órganos múltiples; anemia hemolítica (que incluye, pero no se limitan a, crioglobulinemia o anemia positiva de Coombs); Miastenia gravis; enfermedades mediadas por el complejo antígeno-anticuerpo; enfermedad de la membrana basal antiglomerular; síndrome antifosfolípido; neuritis alérgica; enfermedad de Graves; Síndrome miasténico de Lambert-Eaton; penfigoide buloso pénfigo; Poliendocrinopatías autoinmunes; Enfermedad de Reiter; síndrome del hombre rígido; Enfermedad de Behcet; arteritis de células gigantes; nefritis por complejos inmunitarios; Nefropatía por IgA; Polineuropatías IgM; Púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o trombocitopenia autoinmune. Los compuestos proporcionados aquí pueden ser útiles para el tratamiento de condiciones asociadas con la inflamación, que incluyen, pero no se limitan a, COPD, psoriasis, asma, bronquitis, enfisema y fibrosis quística.

También se proporciona aquí el uso de un compuesto como se describe aquí para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Las enfermedades y condiciones neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a, apoplejía, daño isquémico al sistema nervioso, trauma neural (por ejemplo, Daño cerebral por percusión, lesión de la médula espinal y daño traumático al sistema nervioso),

esclerosis múltiple y otras neuropatías inmunitarias. (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré y sus variantes, neuropatía axonal motora aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y síndrome de Fisher), complejo de demencia VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, bacteriana, parásita, meningitis fúngica y viral, encefalitis, demencia vascular, demencia por infartos múltiples, demencia por cuerpos de Lewy, demencia del lóbulo frontal como la enfermedad de Pick, demencias subcorticales (como Huntington o parálisis supranuclear progresiva), síndromes de atrofia cortical focal (como afasia primaria), demencias metabólico-tóxicas (como el hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12), y demencias causadas por infecciones (como sífilis o meningitis crónica).

Se puede encontrar una guía adicional para el uso de compuestos y composiciones descritas aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), un compuesto listado en el cuadro A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para inhibir la secreción de proteínas en la Sección de ejemplos, a continuación.

Formulaciones farmacéuticas y administración

Los métodos proporcionados aquí incluyen la fabricación y el uso de composiciones farmacéuticas, que incluyen uno o más de los compuestos proporcionados aquí. También se incluyen las propias composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas incluyen típicamente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, aquí se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), un compuesto listado en el cuadro A o B, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores), como se describe anteriormente aquí, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a

aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción con una relación razonable de riesgo/beneficio.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Tal como se usa aquí, el lenguaje "portador farmacéuticamente aceptable" incluye tampón, agua estéril para inyección, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y β -ciclodextrina no sustituida; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En

ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí son no pirogénicas, es decir, no inducen elevaciones de temperatura significativas cuando se administran a un paciente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, de un compuesto proporcionado aquí. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de un compuesto proporcionado aquí, o haciendo reaccionar por separado el compuesto en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, nilato, mesilato glucoheptonato, lactobionato, sales de laurilsulfonato y aminoácidos, y similares. (Ver, por ejemplo, Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado aquí puede contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de un compuesto proporcionado aquí. Estas sales también pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas de álcali o alcalinotérreo incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina,

piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., Supra).

Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

Las composiciones preparadas como se describen aquí pueden administrarse en diversas formas, dependiendo del trastorno a tratar y la edad, condición y peso corporal del paciente, como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando las composiciones se administran por vía oral, pueden formularse como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para administración parenteral, pueden formularse como inyecciones (intravenosas, intramusculares o subcutáneas), preparaciones de infusión en gotas o supositorios. Para la aplicación por la vía de la membrana mucosa oftálmica, pueden formularse como gotas para los ojos o ungüentos para los ojos. Estas formulaciones se pueden preparar por medios convencionales junto con los métodos descritos aquí y, si se desea, el ingrediente activo se puede mezclar con cualquier aditivo o excipiente convencional, como un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, un auxiliar de suspensión, un agente emulsionante o un agente de recubrimiento.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden variar para obtener una "cantidad terapéuticamente efectiva", que es una cantidad del ingrediente activo efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, la composición, y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

La concentración de un compuesto proporcionado aquí en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, incluida la dosis del compuesto que se administrará, las características farmacocinéticas del compuesto(s) empleado(s) y la vía de administración. En algunas modalidades, las

composiciones proporcionadas aquí pueden proporcionarse en una solución acuosa que contiene aproximadamente 0,1-10% p/v de un compuesto descrito aquí, entre otras sustancias, para administración parenteral. Los intervalos de dosis típicos pueden incluir desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, administrados en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener los mismos o diferentes compuestos. La dosis será una cantidad terapéuticamente efectiva que depende de varios factores, incluida la salud general de un paciente, y la formulación y la vía de administración del compuesto o compuestos seleccionados.

Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe aquí en el intervalo de 0,005% a 100% con el equilibrio hecho del portador no tóxico. Los expertos en la técnica conocen los métodos para la preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener un 0,001%-100% de ingrediente activo, en una modalidad 0,1-95%, en otra modalidad 75-85%. Aunque la dosis variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y la gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, una dosis diaria de 0,01 a 2000 mg del compuesto se recomienda para un paciente humano adulto, y esto se puede administrar en una dosis única o en dosis divididas. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

En las jurisdicciones que prohíben la patente de métodos que se practican en el cuerpo humano, el significado de "administración" de una composición a un sujeto humano se limitará a prescribir una sustancia controlada que un sujeto humano se autoadministrará por cualquier técnica (por ejemplo, por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). Se pretende la interpretación razonable más amplia que sea coherente con las leyes o regulaciones que definen la

materia patentable. En las jurisdicciones que no prohíben el patentamiento de métodos que se practican en el cuerpo humano, la "administración" de composiciones incluye ambos métodos practicados en el cuerpo humano y también las actividades anteriores.

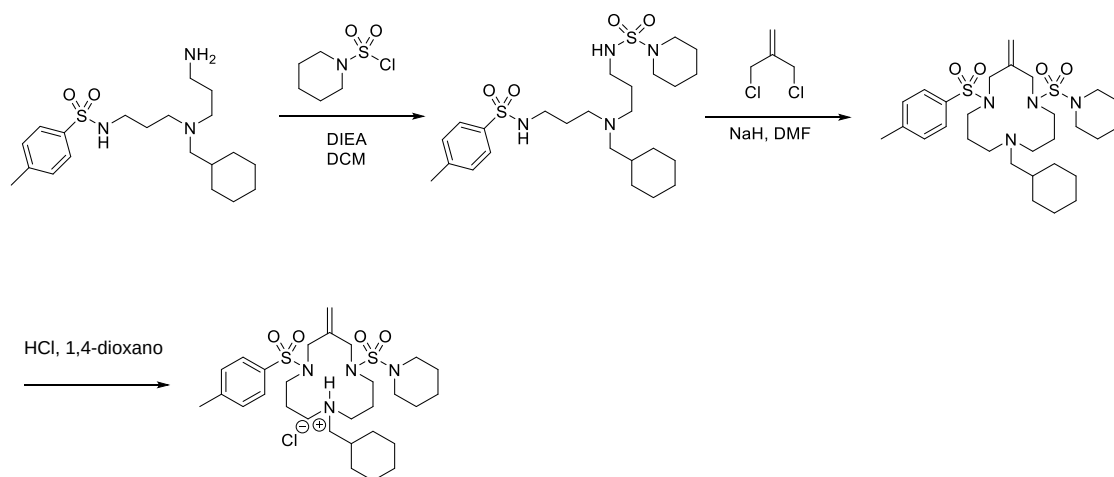
Otras modalidades

Debe entenderse que aunque la descripción se lee junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la descripción, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ruta 1



El material de partida se sintetizó usando el método descrito en J. Med. Chem. 2016, 59, 2633-2647. A *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-metilbencenosulfonamida (0,200 g, 0,523 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió DIEA (2 eq, 1,05 mmol, 179 uL) seguido por cloruro de piperidina-1-sulfonilo (0,096 g, 0,523 mmol). Después de 16 h, la reacción se templó con bicarbonato de sodio (sat.), se

extrajo con DCM, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

A

N-(3-((ciclohexilmetil)(3-((4-

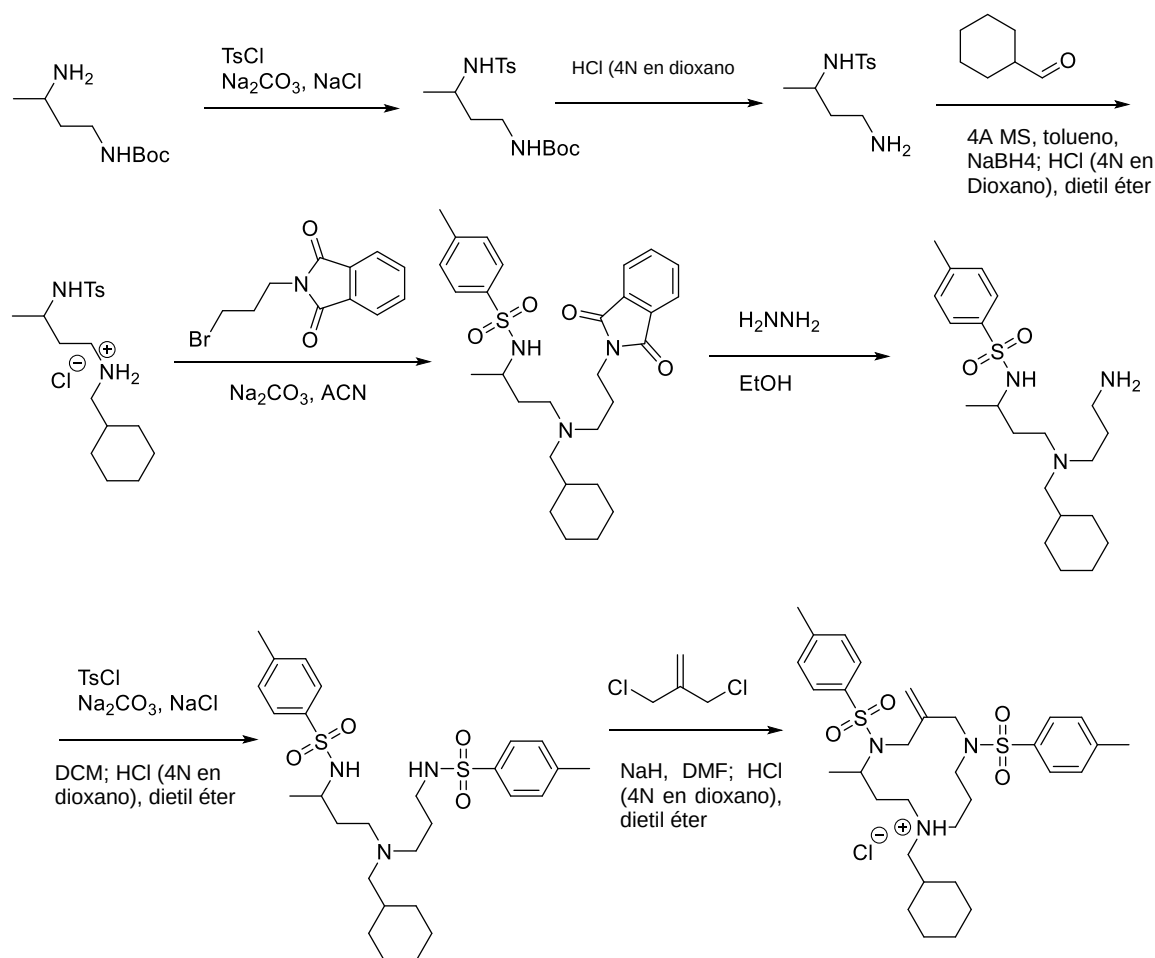
metilfenil)sulfonamido)propil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida en DMF (10 ml) se le añadió NaH (2,5 eq, 1,31 mmol, 0,052 g de una dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 1 h, luego se calentó a 85°C y se añadió 3-cloro-2-clorometil-1-propeno (0,9 eq, 0,471 mmol, 55 uL disuelto en 0,5 ml de DMF) durante 4 h. Después de calentar durante 16 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y agua, se extrajo con acetato de etilo (3X), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía instantánea en columna (0-60% hexanos/acetato de etilo + 1% DEA) proporcionó el producto de base libre.

A la base libre se le añadió dietil éter (1,0 ml) para disolver y HCl (4 N en dioxano, 1,046 mmol, 262 uL). La sal de HCl se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto **A5**. MS (EI) para C₂₉H₄₈N₄O₄S₂, encontrado 581 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	[M+H] ⁺
A6	9-(ciclohexilmetil)-1-(etanosulfonil)-5-(4-metilbencenosulfonil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecano	526
A7	9-(ciclohexilmetil)-1-(4-metilbencenosulfonil)-3-metilideno-5-(propano-2-sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecano	540
A8	1-(ciclohexanesulfonil)-9-(ciclohexilmetil)-5-(4-metilbencenosulfonil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecano	580

Ruta 2



Para *tert*-butil (3-aminobutil)carbamato (2,5 g, 13,3 mmol) en DCM (12,5 ml), Na₂CO₃ sat. (12,5 mL), y NaCl sat. (12,5 ml), se añadió TsCl (13,3 mmol, 2,54 g). Después de 1 h, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar (3-((4-metilfenil)sulfonamido)butil)carbamato de *tert*-butilo que se llevó a cabo sin purificación adicional.

Al tosilato (13,3 mmol) se le añadió TFA (66,5 mmol, 5,09 ml) y DCM (5,09 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró, se diluyó con NaOH (1 N, 30 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar la amina.

A la amina (10,94 mmol) se le añadió tolueno (49 ml) y

ciclohexanocarboxaldehído (1,34 g, 12,0 mmol). La mezcla se sometió a reflujo con un aparato de dean stark durante la noche (temperatura externa de 185°C), luego se concentró, se diluyó con etanol (absoluto, 19 ml) y se añadió NaBH₄ (0,827 g, 21,8 mmol) en porciones mientras se mantenía la temperatura interna a <20°C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se diluyó con agua (10 ml), se agitó durante 20 min, se extrajo con DCM (3X), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar la amina. La amina se diluyó con dietil éter (20 ml) y se añadió gota a gota HCl (conc., ~0,3 ml). La sal de HCl se desprendió en 5 minutos y se filtró con dietil éter para lavar. El producto se secó a vacío durante una noche para proporcionar clorhidrato de *N*-(4-((ciclohexilmetil)amino)butan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida.

A la sal de HCl (3,5 mmol) se le añadió acetonitrilo (9 mL), carbonato de sodio (0,99 g, 9,2 mmol), Lil (0,114 g) y 3-bromopropilftalimida (2,30 g). La mezcla se calentó a 70°C durante 5 h, momento en el que se filtró y se concentró. La ftalimida bruta se continuó sin purificación adicional.

A la ftalimida (3,5 mmol) se le añadió monohidrato de hidrazina (4,2 ml) y etanol (15 ml). Después de calentar a 80°C durante 30 min, la reacción se completó y el precipitado se filtró lavando con etanol. El filtrado se concentró y se diluyó con HCl (2 N, 30 ml) y luego se dejó reposar durante 1 h. A la mezcla acuosa se le añadió NaOH (1 N) para basificar a pH 10. La mezcla se extrajo luego con DCM (3X), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar *N*-(4-((3-aminopropilo)(ciclohexilmetil)amino)butan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida.

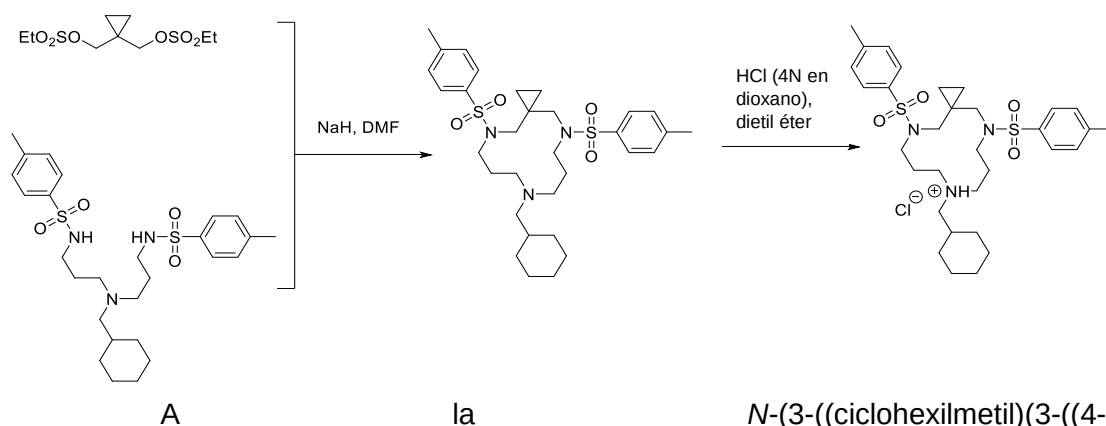
A la amina (695 mg, 1,76 mmol) se le añadió DCM (9 ml), Na₂CO₃ sat. (9 ml), NaCl sat. (9 ml), TsCl (1,76 mmol, 336 mg). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se extrajo con DCM (3X), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar la base libre. La sal de HCl se preparó diluyendo la base libre en dietil éter (50 ml) y agregando HCl (conc., 300 uL). Después de colocar a alto vacío durante 2 h, se recogió la sal de HCl (1,02 g).

A la sal de HCl (0,400 g, 0,683 mmol) en DMF (14 mL) se le añadió NaH (3,5 eq, 2,39 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral, 80,3 mg). Después de agitar durante 1 h, se añadió gota a gota 3-cloro-2-clorometil-1-propeno (0,9 eq, 0,615 mmol, 71 uL en 7 ml de DMF) durante 3 h. Después de calentar durante 2 h adicionales, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera, agua y acetato de etilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía instantánea en columna (0-90% hexanos/acetato de etilo + 1% DEA) proporcionó el producto. La sal de HCl se formó diluyendo la base libre en dietil éter (20 vol) y agregando HCl (4N en dioxano, 4 eq.) para proporcionar clorhidrato de 5-(ciclohexilmetil)-2-metil-11-metileno-1,9-ditosil-1,5,9-triazaciclododecano, compuesto **B1**. MS (EI) para $C_{32}H_{47}N_3O_4S_2$, encontrado 602 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
B2	1-(ciclohexilmetil)-3-metil-5,9-bis(4-metilbencenosulfonil)-7-metilideno-1,5,9-triazaciclododecano	602
A9	N,N-dimetil-4-[[5-(4-metilbencenosulfonil)-3-metilideno-9-[(oxan-4-il)metil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]anilina	619

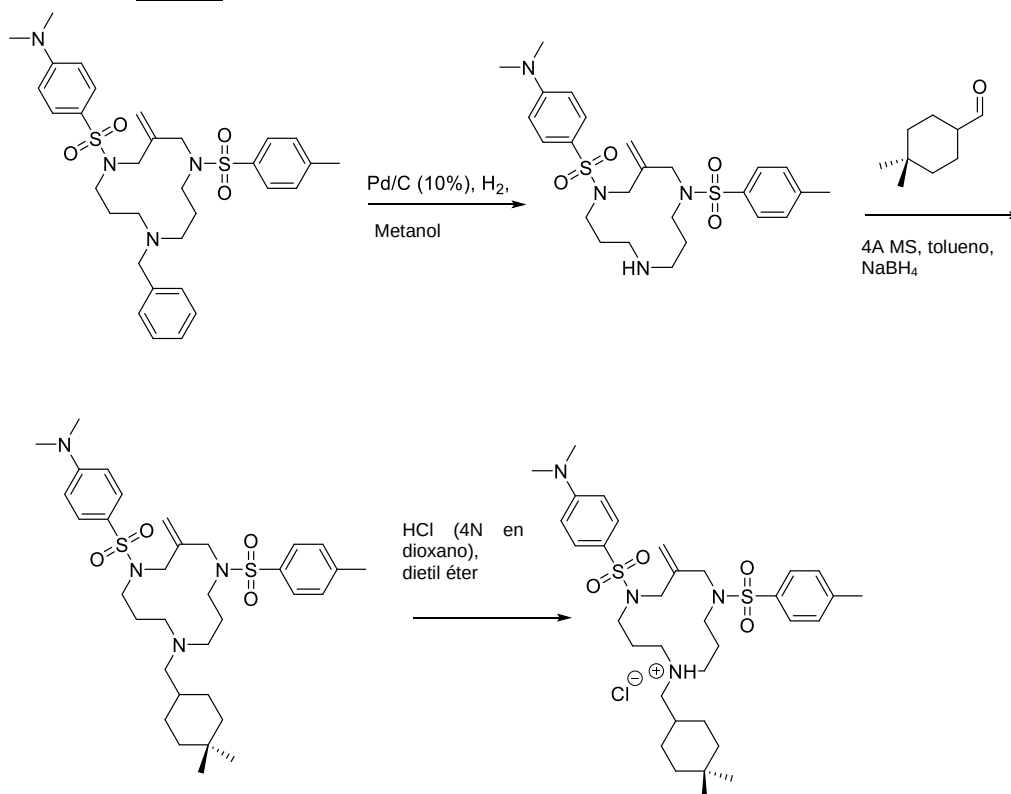
Ruta 3



(0,099 mmol) en DMF (10,0 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,350 mmol de una dispersión al 60% en

aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se calentó a 80°C antes de que el ciclopropano-1,1-diilbis(metileno)dietanosulfonato (0,099 mmol se disolviera en 1,0 ml de DMF) en el transcurso de 2 h. Después de agitar durante 4 h más a 80°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2X), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía instantánea en columna (0-60% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionó el producto de base libre que se disolvió en dietil éter (2 ml) y HCl (0,1 ml de una solución 4 N en 1,4-dioxano) se añadió. La mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-{[9-(ciclohexilmetil)-13-(4-metilbencenosulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2,11]tetradecan-5-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina, compuesto **A11**. MS (EI) para $C_{33}H_{50}N_4O_4S_2$, encontrado 631 $[M+H]^+$.

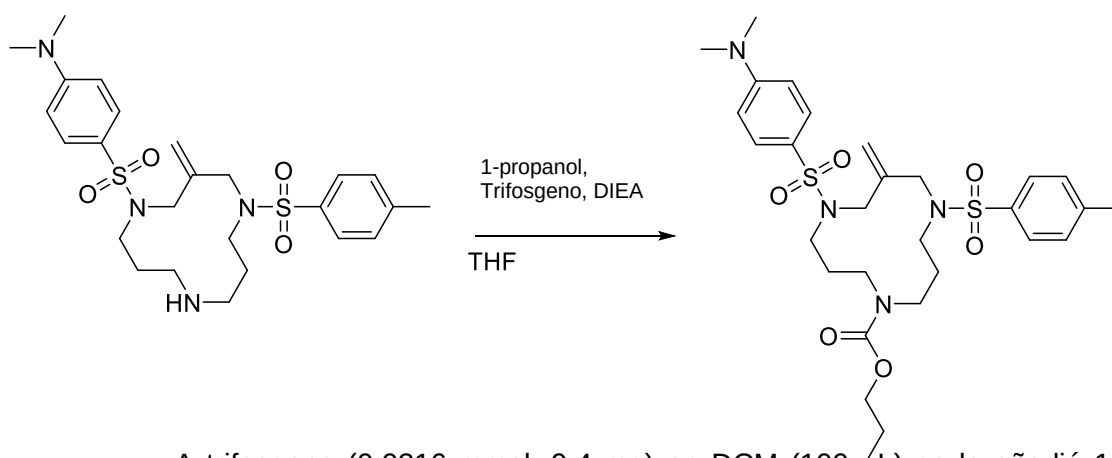
Ruta 4



El material de partida se sintetizó usando el método descrito en *J. Med. Chem.* 2016, 59, 2633-2647. Al material de partida (0,327 mmol) en metanol (2,0 ml) bajo argón se añadió Pd/C (20 mg). Se estableció una atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se filtró y se purificó por cromatografía instantánea en columna (0-80% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) para proporcionar el producto.

Al material de partida (0,028 mmol) se le añadió tolueno (5 ml) seguido por el aldehído (0,028 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a reflujo y luego se concentró. A la imina se le añadió etanol seguido de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se diluyó con agua (1 ml), se extrajo con DCM (3 x 1 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía instantánea en columna (0-60% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo). La base libre se diluyó con éter etílico (1 ml) y se añadió HCl (7 µl, 4 N en dioxano). La mezcla se filtró para proporcionar clorhidrato de 4-((9-((4,4-dimetilciclohexil)metil)-3-metilen-5-tosil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (compuesto **A10**). MS (EI) para $C_{34}H_{52}N_4O_4S_2$, encontrado 645 $[M+H]^+$.

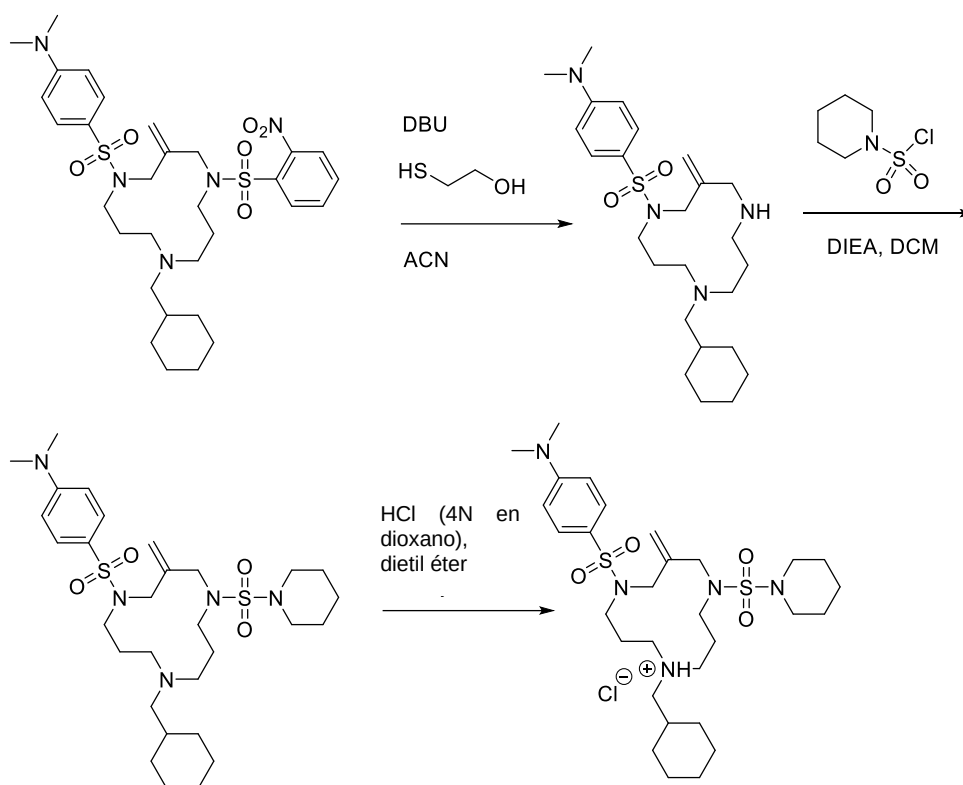
Ruta 5



A trifosgeno (0,0316 mmol, 9,4 mg) en DCM (100 µL) se le añadió 1-propanol (0,190 mmol 14 µL). Después de agitar durante 45 minutos, esta solución se añadió a la amina (0,0158 mmol, 8,2 mg), DIEA (0,126 mmol, 22 µL) y DCM (100 µL).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se purificó directamente por cromatografía instantánea en columna (0-70% de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar propil 5-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonyl)-7-metileno-9-tosil-1,5,9-triazaciclododecano-1-carboxilato (compuesto **A12**). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_6S_2$, encontrado 607 $[M+H]^+$.

Ruta 6



El material de partida, 4-((9-(ciclohexilmetil)-3-metilen-5-((2-nitrofenil)sulfonyl)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl)-N,N-dimetilanilina se sintetizó utilizando un método similar descrito en la Ruta 2 sustituyendo con los cloruros de sulfonilo apropiados.

Al material de partida (1,09 g, 1,68 mmol) en ACN (12,3 ml) se le añadió DBU (0,780 ml, 5,22 mmol) seguido de 2-mercaptoetanol (0,135 ml, 1,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió una alícuota adicional de 2-mercaptoetanol (1,14 eq). Después de agitar durante 2 h adicionales, la

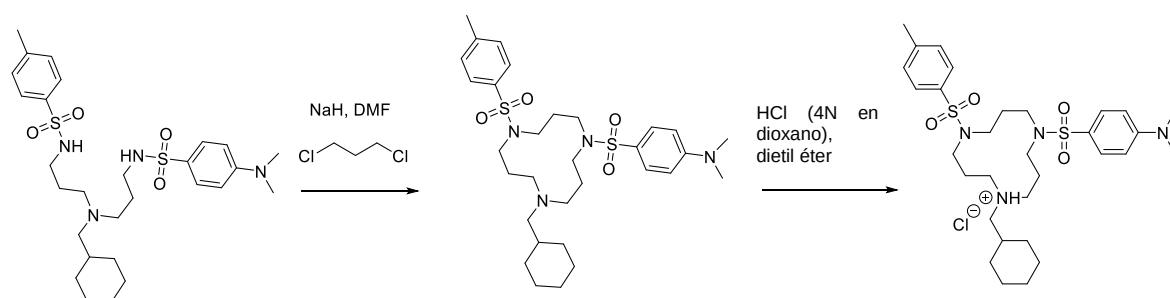
mezcla se concentró y se purificó directamente por FCC (0-100% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo). 4-((9-(Ciclohexilmetil)-3-metilen-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina.

A la amina (70 mg, 0,152 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (0,303 mmol, 52 uL) seguido de cloruro de piperidina-1-sulfonilo (0,152 mmol, 28 mg). Después de dejar reposar toda la noche, la reacción se purificó directamente mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos (1% DEA)/acetato de etilo 0-60%). La sal de HCl del producto se preparó disolviendo la base libre en dietil éter (1 ml) y agregando HCl (4 N en dioxano, 38 uL). El filtrado se recogió para proporcionar clorhidrato de 4-((9-(ciclohexilmetil)-3-metilen-5-(piperidin-1-ilsulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (compuesto **A15**). MS (EI) para $C_{30}H_{51}N_5O_4S_2$, encontrado 610 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
A16	9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-N,N-dimetil-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecano-1-sulfonamida	570
A13	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-(piperidina-1-sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	610

Ruta 7



El material de partida, N-(3-((ciclohexilmetil)(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)propil)amino)propil)-4-metilbencenosulfonamida, se

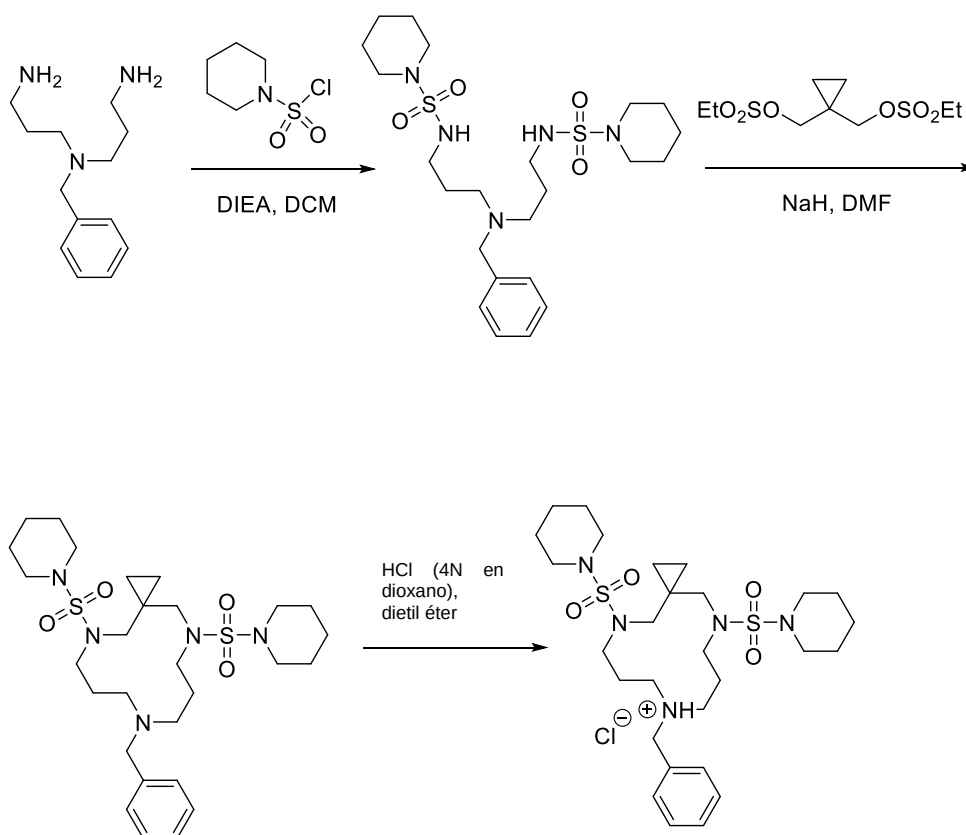
sintetizó usando el mismo método descrito en la Ruta 1 sustituyendo con el cloruro de sulfonilo apropiado.

A la diamina (49 mg, 0,087 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió NaH (0,22 mmol, 9 mg). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió lentamente 1,3-dicloropropano (0,087 mmol, 8,3 uL en 0,5 ml de DMF) durante 1 h mientras se calentaba a 80°C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (10 ml), agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 5 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía instantánea en columna (0-50% de hexanos (1% DEA/acetato de etilo) proporcionó el producto de base libre que se convirtió en la sal HCl con la adición de éter (1 ml) y luego HCl (20 uL, 4 N en dioxano). El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar 4-((5-(ciclohexilmetil)-9-tosil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (compuesto **A14**). MS (EI) para C₃₁H₄₈N₄O₄S₂, encontrado 605 [M+H]⁺.

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

No.	IUPAC	[M+H] ⁺
A17	4-{{10-(ciclohexilmetil)-14-(piperidina-1-sulfonil)-2-oxa-6,10,14-triazaspiro[3.11]pentadecan-6-il}sulfonil}-N,N-dimetilanilina	640

Ruta 8

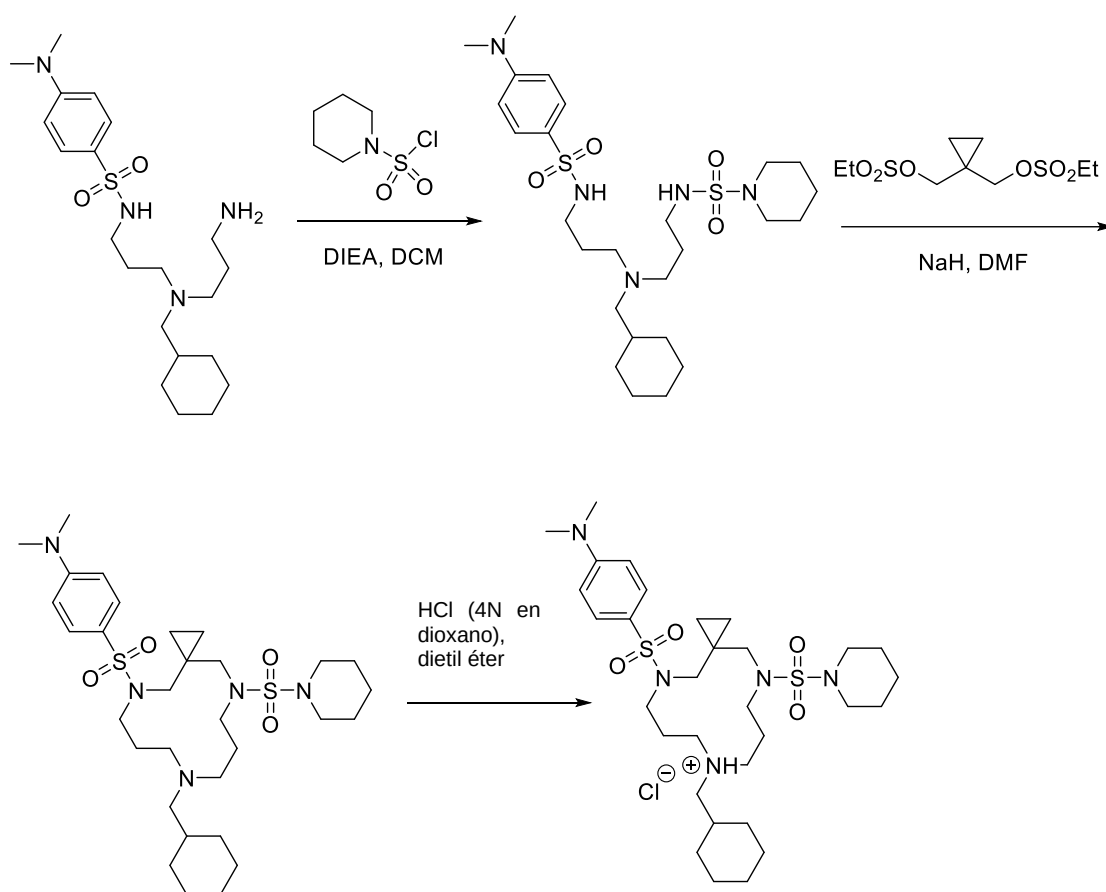


El material de partida se sintetizó usando el método descrito en *J. Med. Chem.* 2006, 49, 1291-1312. A N1-(3-aminopropil)-N1-bencilpropano-1,3-diamina (363 mg, 1,64 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIEA (1,14 ml, 6,56 ml) y luego el cloruro de sulfonilo (345 μ L, 2,46 mmol). La solución se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La concentración y purificación por cromatografía instantánea en columna (0-80% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionaron el producto.

Al material de partida (260 mg, 504 μ L) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (50 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 20 minutos y luego se añadió bis-sulfonato (144 mg, 504 μ L) en el transcurso de 1 hora. Después de calentar durante 4 h, la reacción se completó y se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y salmuera (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se

secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía instantánea en columna (hexanos (1% DEA)/acetato de etilo 0-50%) proporcionó el producto que se diluyó con éter etílico (5 ml) y se añadió HCl (4 N en dioxano, 100 uL). La mezcla se concentró, se lavó con dietil éter y se secó para proporcionar clorhidrato de 9-bencil-5,13-bis(piperidin-1-ilsulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2,11]tetradecano (compuesto **A18**). MS (EI) para $C_{28}H_{47}N_5O_4S_2$, encontrado 581 $[M+H]^+$.

Ruta 9



El material de partida, *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida, se sintetizó utilizando un método similar al descrito en la Ruta 2.

A *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (559 mg, 1,36 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió

DIEA (0,71 ml, 4,08 mmol) luego el cloruro de sulfonilo (250 mg, 1,36 mmol). La solución se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. La concentración y purificación por cromatografía instantánea en columna (0-80% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionaron el producto.

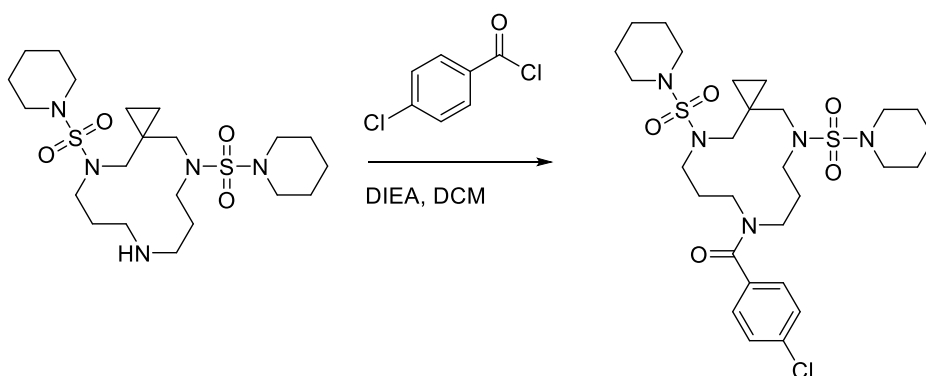
La ciclación de *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)propil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida y la formación de sal se llevó a cabo de manera similar a la Ruta 8 para proporcionar clorhidrato de 4-((9-(ciclohexilmetil)-13-(piperidin-1-ilsulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilanilina (compuesto **A19**). MS(EI) para C₃₁H₅₃N₅O₄S₂, encontrado 624 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar. La ciclación de los compuestos **A25**, **A26**, **A27**, **A28** y **A29** se llevó a cabo utilizando NMP como disolvente.

No.	IUPAC	[M+H] ⁺
A20	4-[[9-(ciclohexilmetil)-13-[(2-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il]sulfonil]- <i>N,N</i> -dimetilanilina	638
A21	4-[[9-(ciclohexilmetil)-13-[(3-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il]sulfonil]- <i>N,N</i> -dimetilanilina	638
A22	4-[[9-(ciclohexilmetil)-13-[(4-metilpiperidin-1-il)sulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il]sulfonil]- <i>N,N</i> -dimetilanilina	638
A23	4-[[9-(ciclohexilmetil)-13-(pirrolidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il]sulfonil]- <i>N,N</i> -dimetilanilina	610
B3	4-[[8-(ciclohexilmetil)-4-(piperidina-1-sulfonil)-1,4,8-triazacicoundecan-1-il]sulfonil]- <i>N,N</i> -dimetilanilina	584
B4	4-[[7-(ciclohexilmetil)-3-(piperidina-1-sulfonil)-1,3,7-triazecan-	570

	1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	
A25	4-{{13-(azepano-1-sulfonil)-9-(ciclohexilmetil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il}sulfonil}-N,N-dimetilanilina	638
A26	4-{{9-(ciclohexilmetil)-13-[(4,4-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il}sulfonil}-N,N-dimetilanilina	652
A27	4-{{9-(ciclohexilmetil)-13-[(4-metoxipiperidin-1-il)sulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il}sulfonil}-N,N-dimetilanilina	654
A28	1-{{9-(ciclohexilmetil)-13-[4-(dimetilamino)benzenesulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il}sulfonil}piperidin-4-ol	640
A29	4-{{9-(ciclohexilmetil)-13-[(4-phenilpiperidin-1-il)sulfonil]-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il}sulfonil}-N,N-dimetilanilina	700

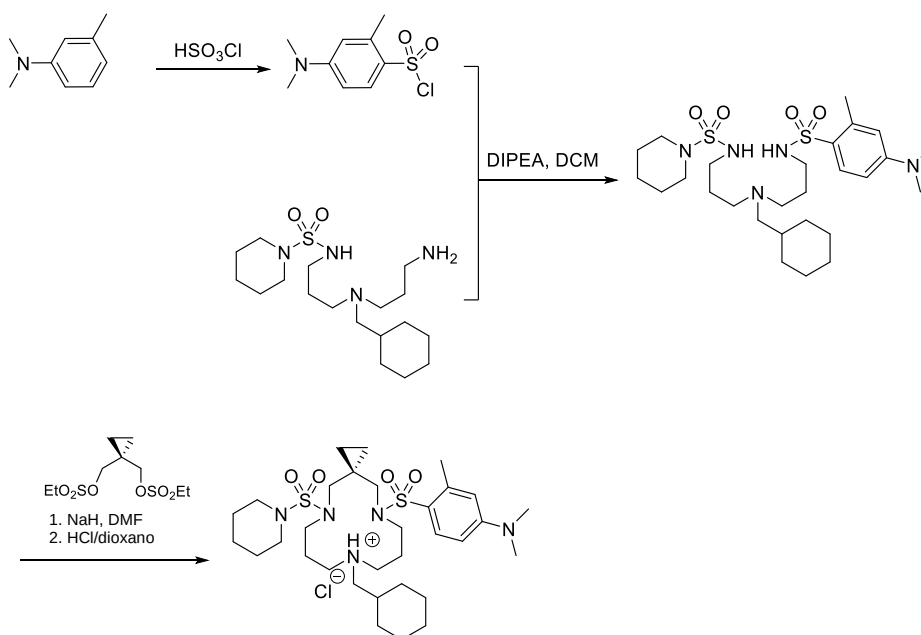
Ruta 10



A la amina (67 mg, 0,14 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió DIEA (35 mg, 0,27 mmol) seguido de cloruro de 4-clorobenzoilo (24 mg, 0,14 mmol). Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se detuvo con bicarbonato de sodio (sat.), Se extrajo con DCM (3X), se secó con sulfato de sodio

y se filtró. La cromatografía instantánea en columna (0-60% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionó (5,13-bis(piperidin-1-ilsulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-9-il)(4-clorofenil)metanona (compuesto **A24**). MS (EI) para $C_{28}H_{44}ClN_5O_5S_2$, encontrado 630 $[M+H]^+$.

Ruta 11



A una solución de *N,N*-3-trimetilanilina (1,35 g, 10,0 mmol) en $CHCl_3$ (4 ml) se le añadió ácido clorosulfónico (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La mezcla resultante se vertió en agua con hielo (30 ml) y luego se ajustó a pH = 7~8 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó en éter de petróleo/EtOAc (10:1, 10 ml) para proporcionar cloruro de 4-(dimetilamino)-2-metilbencenosulfonilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,53 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,70 (s, 3H).

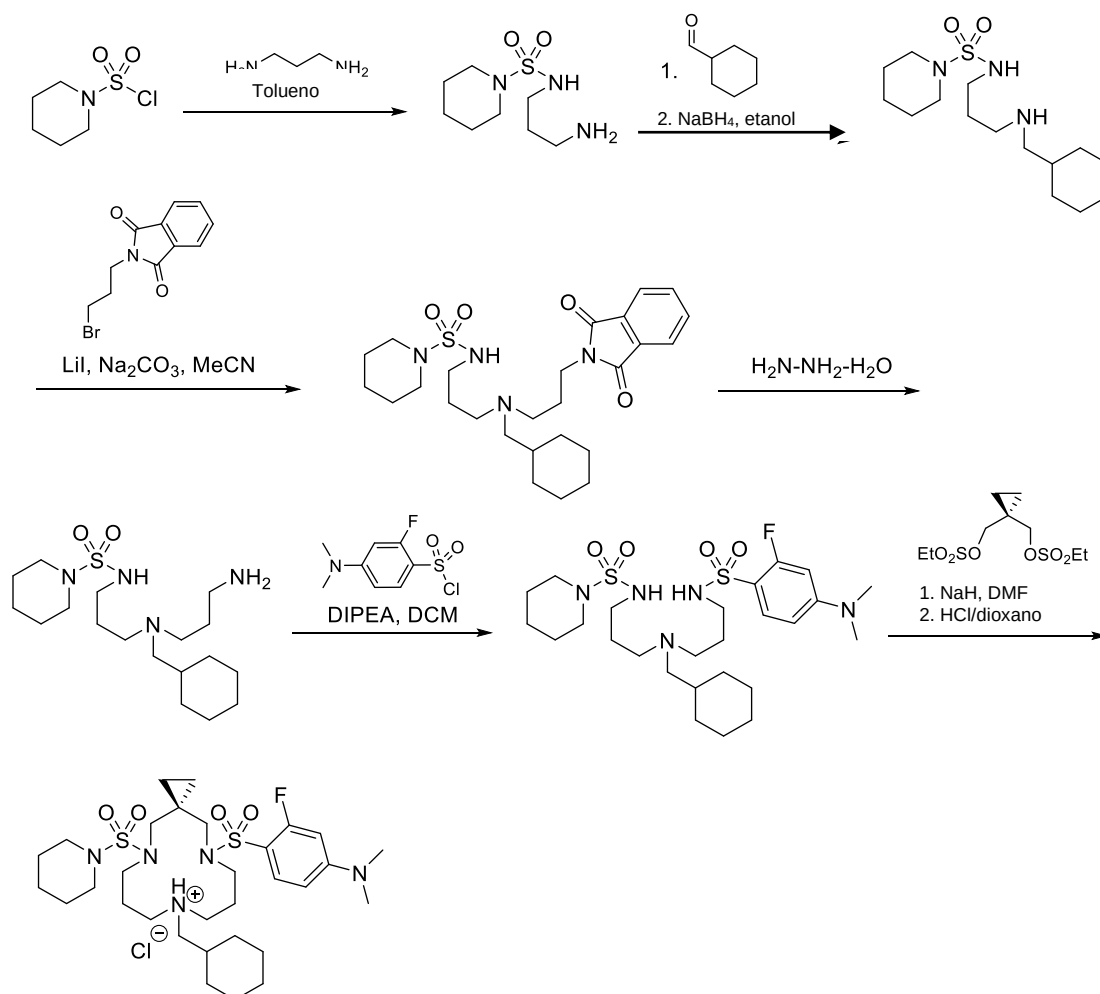
La 4-[[9-(ciclohexilmetil)-13-(piperidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecan-5-il]sulfonil]-*N,N*-3-trimetilanilina fue preparado siguiendo el

procedimiento descrito en la Ruta 12 para proporcionar el compuesto **A30**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,57 (br s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,95 (br s, 1H), 2,89~3,55 (m, 24H), 1,45~1,90 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,66 (br s, 4H). MS(EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$, encontrado 638 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

No.	IUPAC	$[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
A41	5-(ciclohexanosulfonil)-9-(ciclohexilmetil)-13-(piperidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecano	587	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,46 (br s, 1H), 3,37-2,95 (m, 15H), 2,01-1,01 (m, 33H), 0,95 (m, 2H), 0,73 (m, 4H).

Ruta 12



A una solución de cloruro de piperidina-1-sulfonilo (68,3 g, 0,37 mol) en tolueno (350 mL) se le añadió gota a gota una solución de propano-1,3-diamina (83,4 g, 1,12 mol) en tolueno (150). mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50: 1 a 20: 1) para proporcionar *N*-(3-aminopropil) piperidina-1-sulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,17 (m, 6H), 2,88 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,54 (m, 2H).

Una mezcla de *N*-(3-aminopropil)piperidina-1-sulfonamida (22,62 mmol) y ciclohexancarbaldehído (2,8 g, 24,89 mmol) en tolueno (90,0 ml) se calentó a reflujo durante la noche con la eliminación de agua por medio de Aparato Dean-Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El producto resultante se disolvió en etanol (35 ml) y se añadió NaBH_4 (1,66 g, 43,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con HCl acuoso 2N (30 ml) y luego se ajustó a pH= 10 con NaOH acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 a 40:1) para proporcionar *N*-(3-(ciclohexilmetilamino)propil)piperidina-1-sulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,17 (m, 6H), 2,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,75 (m, 12H), 1,44 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 0,96 (m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, encontrado 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de *N*-(3-(ciclohexilmetilamino)propil)piperidina-1-sulfonamida (2,8 g, 8,83 mmol) en CH_3CN (50 ml) se le añadió Na_2CO_3 (0,97 g, 9,19 mmol), Lil (0,28 g, 2,12 mmol) y 3-bromopropilftalimida (5,66 g, 21,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:3) para proporcionar *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il))propil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (m,

2H), 7,73 (m, 2H), 5,82 (br s, 1 H), 3,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m 12H), 1,45 (m, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

A una solución de *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida (500 mg, 0,10 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NH_2NH_2 (1,5 ml, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida (380 mg, cuantitativo). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,17 (m, 6H), 2,78 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,67 (m 12H), 1,45 (m, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,87 (m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, encontrado 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida (2,42 g, 6,49 mmol) y DIEA (1,31 g, 10,3 mmol) en DCM (50 ml) se añadió el cloruro de sulfonilo (1,69 g, 7,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 1:80 a 1:30) para proporcionar *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(dimetilamino)-2-fluorofenilsulfonamido)propilo)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,58 (br s, 2H), 3,15 (m, 6H), 3,03 (s, 6H), 2,99 (br s, 2H) 2,46 (br s, 4H), 2,12 (br s, 2H), 1,30~1,70 (m, 18H), 1,21 (m, 4H), 0,82 (m, 2H). MS(EI) para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}_2$, encontrado 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(dimetilamino)-2-fluorofenilsulfonamido)propil)amino)propil)piperidina-1-sulfonamida (2,28 g, 3,97 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de sodio (400 mg, 3,97 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió ciclopropano-1,1-diilbis (metileno)

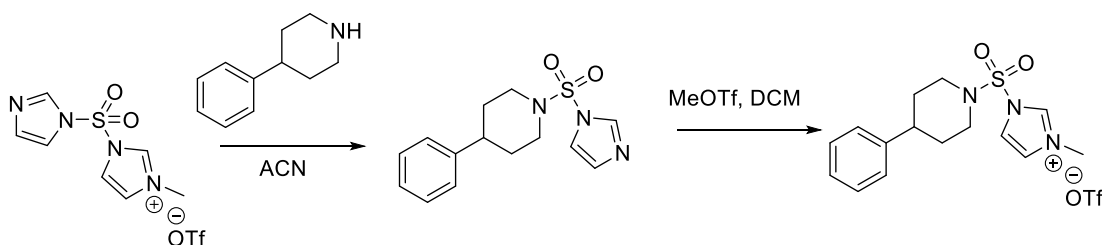
dietanosulfonato (1,3 g, 3,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:15 a 1:8) para proporcionar la base libre que se disolvió en éter (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (1,5 ml o una solución 3 N en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituró con éter tres veces para proporcionar el compuesto **A40**. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,89 (br s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 3,67 (br s, 1H), 3,55-2,89 (m, 23H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,69 (m, 4H). MS(EI) para C₃₁H₅₂FN₅O₄S₂, encontrado 643 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	[M+H] ⁺	¹ H NMR
A31	9-(ciclohexilmetil)-5-(4-metoxibencenosulfonil)-13-(piperidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecano	611	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,75 (br s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,55-2,89 (m, 18H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,66 (m, 4H).
A32	9-(ciclohexilmetil)-5-(3-metoxibencenosulfonil)-13-(piperidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecano	611	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,89 (br s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-2,89 (m, 18H), 2,04-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,67 (m, 4H).
A33	9-(ciclohexilmetil)-5-(2-	611	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ

	metoxibencenosulfonil)-13-(piperidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecano		9,35 (br s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55-2,89 (m, 18H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,66 (br s, 2H), 0,51 (br s, 2H).
A34	5-(bencenosulfonil)-9-(ciclohexilmetil)-13-(piperidina-1-sulfonil)-5,9,13-triazaspiro[2.11]tetradecano	581	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,26 (br s, 1H), 7,76 (m, 4H), 3,41-2,89 (m, 18H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,28 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,73 (br s, 4H).

Ruta 13



A 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io trifluorosulfonato (1,69 g, 4,65 mmol, referencia: *J. Org. Chem.* 2002, 68, 115-119) y 4-fenilpiperidina (750 mg, 4,65 mmol) se añadió ACN (16 ml) y la solución se dejó reposar durante 2 h, luego se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna de resolución rápida (0-80% de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto.

A 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-4-fenilpiperidina (600 mg, 2,06 mmol) en DCM a 0°C se le añadió triflato de metilo (0,23 ml, 2,06 mmol) durante 5 min. Después de dejar reposar durante 30 minutos, la mezcla se concentró para proporcionar 3-metil-1-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato que se llevó a cabo sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₅H₂₀N₃O₂S, encontrado 307 [M]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar:

1-((8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A51**).

1-((7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A52**).

1-((6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A53**).

1-((5-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A54**).

1-((6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A59**).

1-((6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A60**).

Clorhidrato de 1-((4-isopropoxipiperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A66**).

1-((4-(ciclopent-1-en-1-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A67**).

1-((4-(ciclohex-1-en-1-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A68**).

1-((4-(3-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A69**).

1-((4-(2-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A73**).

1-((4-(4-clorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A74**).

1-((4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A79**).

1-((4-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io

trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A80**).

3-metil-1-((4-(pirimidin-2-il)piperidin-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io

trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A81**).

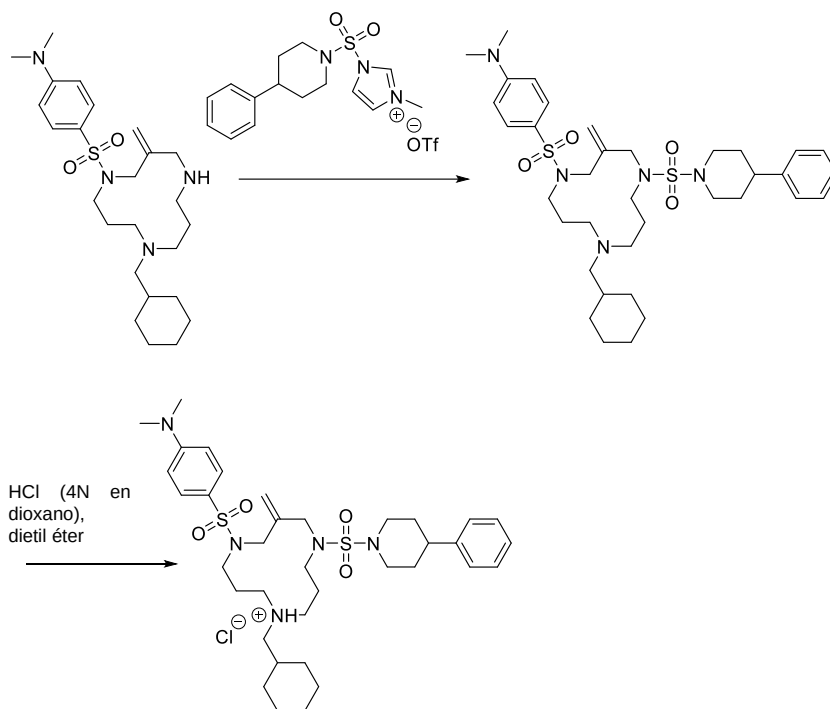
1-((2-cloro-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-

3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A82**).

1-((5-cloroisindolin-2-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io

trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A89**).

Ruta 14



A 4-((9-(ciclohexilmetil)-3-metilen-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (97 mg, 0,21 mmol) en ACN (0,8 ml) se añadió 3-metil-1-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (95 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h. Se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía instantánea en columna (0-70% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) para proporcionar la base libre. A esto se le añadió dietil éter (5 ml) y HCl (52 µL de un HCl 4 N en 1,4-dioxano) y la mezcla se dejó reposar durante 10

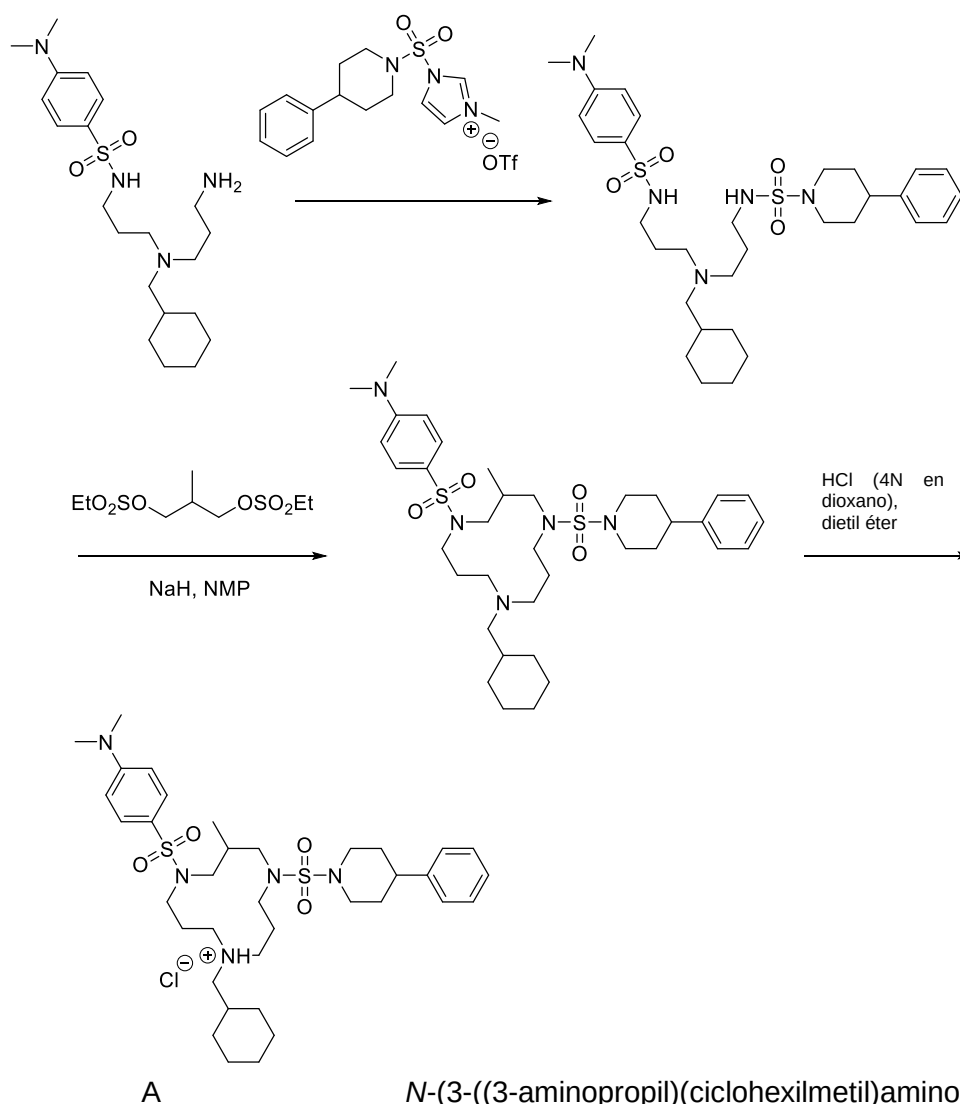
minutos y luego se concentró para proporcionar 4-[[9-(ciclohexilmetilo)-3-metilideno-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina clorhidrato (compuesto **A35**). MS (EI) para C₃₆H₅₅N₅O₄S₂, encontrado 686 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	[M+H] ⁺
A36	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-[(4-fenilpiperazin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	687
A37	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-[(4-fenoxipiperidin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	702
A38	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-[(3-fenilpiperidin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	686
A39	1-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonyl]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]piperidina-4-carbonitrilo	635
A42	4-[[5-(ciclohexilmetil)-9-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	674
A43	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-[(3S)-3-fenilpiperidin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	686
A46	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[(3R)-3-metil-4-fenilpiperazin-1-il)sulfonyl]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	701
A47	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[(3S)-3-metil-4-fenilpiperazin-1-il)sulfonyl]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilino	701
A48	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonyl]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-1-fenilpiperazin-2-ona	701
A49	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilidene-5-[(3R)-3-fenilpiperidin-1-il)sulfonyl]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonyl]-N,N-dimetilanilina	686

A50	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	658
------------	---	-----

Ruta 15



N-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-

(dimetilamino)bencenosulfonamida (838 mg, 1,84 mmol) en ACN (5 ml) se añadió 3-metil-1-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (838 mg, 1,84 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h, se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía de columna instantánea (0-70% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) para proporcionar el producto. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

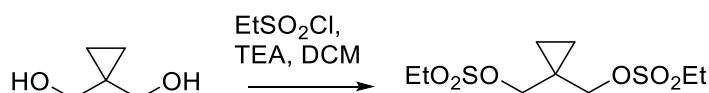
7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,75 (br s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,91 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,73 (m, 12H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (m, 4H), 0,85 (m, 2H).

A 4-((9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (123 mg, 0,194 mmol) en NMP (10 ml) hidruro de sodio (19 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,485 mmol) durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a 80°C durante 20 min adicionales. El bis-sulfonato se añadió luego en el transcurso de 1 h. Después de 8 ha 80°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo (3X), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3X), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentrado. La cromatografía instantánea en columna (0-50% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionó la base libre. La base libre se convirtió en la sal de HCl con la adición de éter etílico (5 ml) y HCl (4N en dioxano, 50 uL). La concentración después de 10 minutos proporcionó clorhidrato 4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina (compuesto **A44**). MS (EI) para $C_{36}H_{57}N_5O_4S_2$, encontrado 688 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
B7	N-{3-[(ciclohexilmetil)(3-{[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propil)amino]propil)-4-(dimetilamino)benceno-1-sulfonamida	634

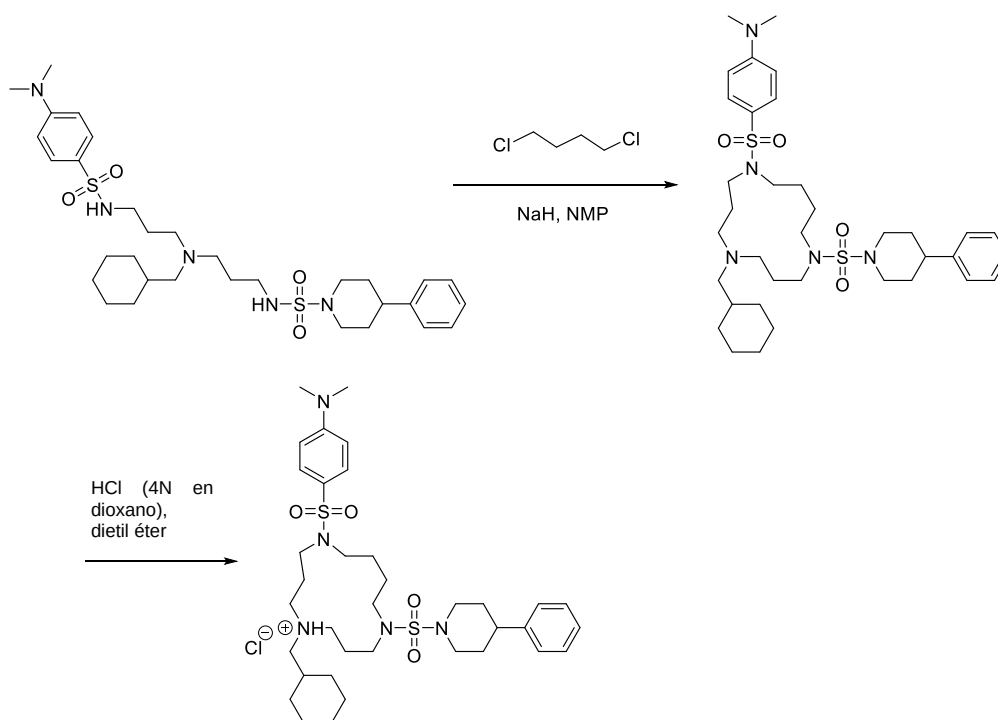
Ruta 16



A 1,1-bis(hidroximetil)ciclopropano (5,00, 49,0 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió TEA (2,2 eq, 108 mmol) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Se añadió cloruro de etanosulfonilo a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 10°C (~1 h). Después de agitar durante 2 h más a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 150 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,16 (s, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,83 (s, 4H). MS(EI) para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$, encontrado 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar al 2-metilpropano-1,3-diilo dietanosulfonato (Intermedio para el compuesto **A44**).

Ruta 17



A

N-(3-((ciclohexilmetil)(3-((4-

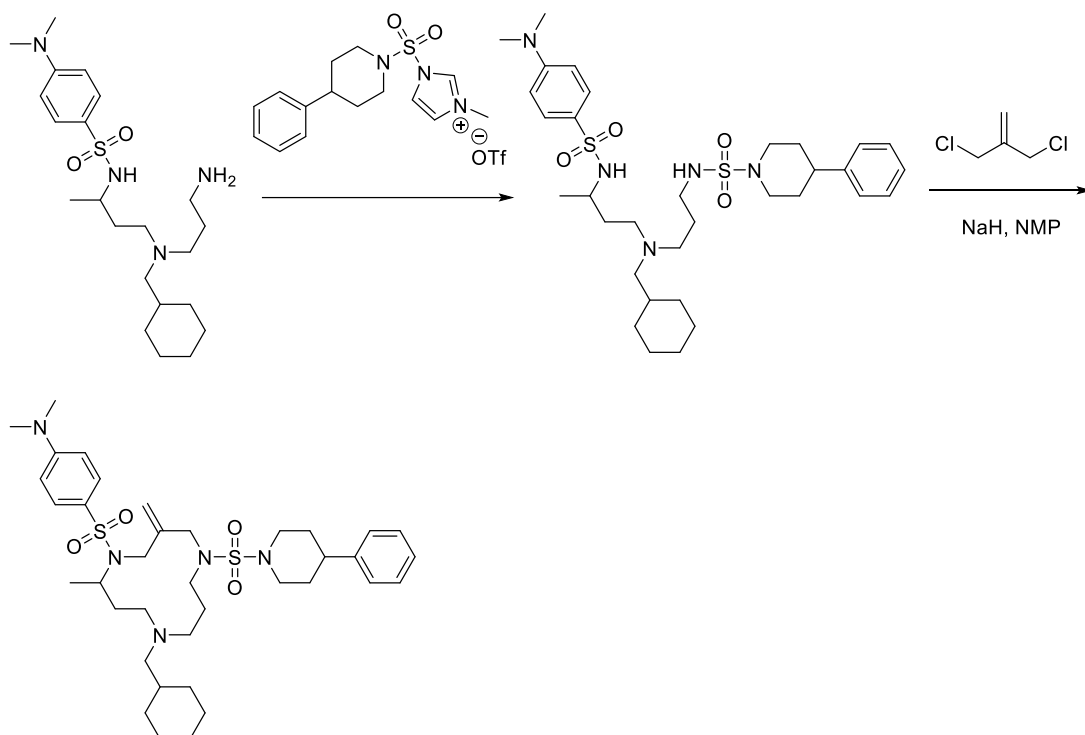
(dimetilamino)fenil)sulfonamido)propil)amino)propil)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida (89 mg, 0,14 mmol) en NMP (7 ml) se añadió NaH (14 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,35 mmol) en porciones durante 20 min. La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 30 min y luego a 80°C durante 20 min. Luego se añadió el dicloruro y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 8 ha 80°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo (3X), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3X), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía instantánea en columna (0-50% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionó el producto. El producto se convirtió en la sal de HCl con la adición de dietil éter (5 ml) y HCl (4N en dioxano, 35 ul). La mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato de 4-[[5-(ciclohexilmetil)-9-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclotridecan-1-il]sulfonil]-N-dimetilanilina (compuesto **B5**). MS (EI) para $C_{36}H_{57}N_5O_4S_2$, encontrado 688 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
B8	4-[[[(11Z)-5-(ciclohexilmetil)-9-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclotridec-11-en-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	686
B9	4-[[[(11E)-5-(ciclohexilmetil)-9-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclotridec-11-en-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	686

Ruta 18



Se sintetizó *N*-(4-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)butan-2-il)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida siguiendo la Ruta 2 con la sustitución del cloruro de sulfonilo apropiado.

4-((5-(ciclohexilmetil)-2-metil-11-metilen-9-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilanilina se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la Ruta 15 sustituyendo con 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno para proporcionar 4-((5-(ciclohexilmetil)-2-metil-11-metileno-9-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-*N,N*-dimetilanilina (compuesto **B6**). MS (EI) para $C_{37}H_{57}N_5O_4S_2$, encontró 700 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$	^1H NMR
B19	4-[[5-(ciclohexilmetil)-2-metil-11-metilideno-9-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-	700	

	N,N-dimetilanilina		
A51	4-({5-[(8-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il}sulfonil)-N,N-dimetilanilina	692	
A52	4-({5-[(7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il}sulfonil)-N,N-dimetilanilina	692	
A53	4-({5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il}sulfonil)-N,N-dimetilanilina	692	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 6H), 1,23 (m, 4H), 0,85 (m, 1H).
A54	4-({5-[(5-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-	692	

	1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina		
A56	4-({5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-3-fluoro-N,N-dimetilanilina	710	
A57	4-[(5-{[4-(2-clorofenil)piperidin-1-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	720	
A58	4-[(5-{[4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	720	
A59	4-[(9-(ciclohexilmetil)-5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	676	
A60	4-({5-[(6-bromo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-	736	

	il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina		
A64	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[(4-ciclopentilpiperidin-1-il)sulfonil]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	678	
A65	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[(4-ciclohexilpiperidin-1-il)sulfonil]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	692	
A66	4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-[[4-(propan-2-iloxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	668	
A67	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[[4-(ciclopent-1-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]sulfonil]-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	674	
A68	4-[(5-[[4-(ciclohex-1-en-1-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-	688	

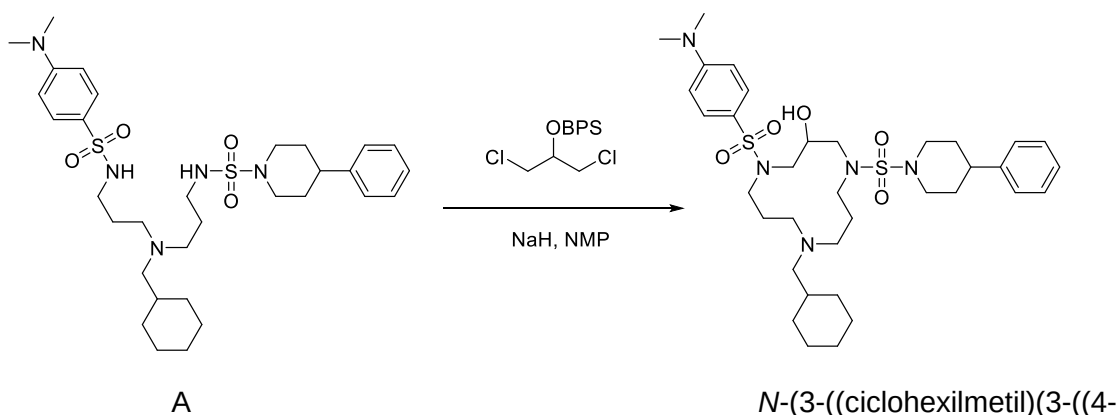
	triazaciclododecan-1-il)sulfonil]- N,N-dimetilanilina		
A69	4-[(5-{[4-(3-chlorofenil)-1,2,3,6- tetrahidropiridin-1-il]sulfonil}-9- (ciclohexilmetil)-3-metilideno- 1,5,9-triazaciclododecan-1- il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	718	
A70	2-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[4- (dimetilamino)bencenosulfonil]-3- metilideno-1,5,9- triazaciclododecan-1-il]sulfonil]- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6- carbonitrilo	683	
A71	4-[[9-(ciclohexilmetil)-5-[(6- metoxi-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]- 3-metilideno-1,5,9- triazaciclododecan-1-il]sulfonil]- N,N-dimetilanilina	688	
A72	4-[(5-{[4-(4-chlorofenil)piperidin-1- il]sulfonil}-9-(ciclohexilmetil)-3- metilideno-1,5,9- triazaciclododecan-1-il)sulfonil]- N,N-dimetilanilina	720	
A73	4-[(5-{[4-(2-chlorofenil)-1,2,3,6- tetrahidropiridin-1-il]sulfonil}-9- (ciclohexilmetil)-3-metilideno- 1,5,9-triazaciclododecan-1-	718	

	il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina		
A74	4-[(5-{[4-(4-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]sulfonil}-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	718	
A78	4-{[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-{[4-(oxan-4-il)piperidin-1-il]sulfonil}-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	694	
A79	4-{[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-{[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	676	
A80	4-[(5-{[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-il]sulfonil}-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	727	
A81	4-{[9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-5-{[4-(pirimidin-2-il)piperidin-1-il]sulfonil}-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	688	
A82	4-{5-[(2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-	693	

	1,6-naftiridin-6-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina		
A88	(3Z)-9-(ciclohexilmetil)-1-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-N-metoxi-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-3-imina	717	
A83	4-[(5-[[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	721	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,41 (m, 6H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,21 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,85 (m, 6H), 1,55 (m, 11H), 1,15 (m, 9H), 0,82 (m, 3H).
A84	4-[(5-[[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	721	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (m, 10H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m,

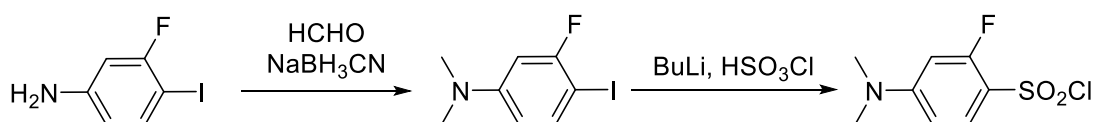
			4H), 1,65 (m, 6H), 1,25 (m, 5H), 0,82 (m, 1H).
A85	4-[(5-{[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	721	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,20 (m, 10H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,65 (m, 6H), 1,27 (m, 5H), 0,85 (m, 1H).
A89	4-({5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metilideno-1,5,9-triazaciclododecan-1-il}sulfonil)-N,N-dimetilanilina	678	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,64 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,23 (m, 8H), 0,85 (m, 1H).

Ruta 19



(dimetilamino)fenil)sulfonamido)propil)amino)propil)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida (33 mg, 0,052 mmol) en NMP (3 ml) se añadió hidruro de sodio (4,6 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a 80°C durante 20 min adicionales. Luego se añadió el dicloruro (19 mg, 0,052 mmol). Después de 2h a 80°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo (3X), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3X), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Cromatografía instantánea en columna (0-50% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionó 9-(ciclohexilmetil)-1-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonilo]-1,5,9-triazaciclododecan-3-ol (compuesto **A55**). MS (EI) para $C_{35}H_{55}N_5O_5S_2$, encontrado 690 [M + H] +.

Ruta 20

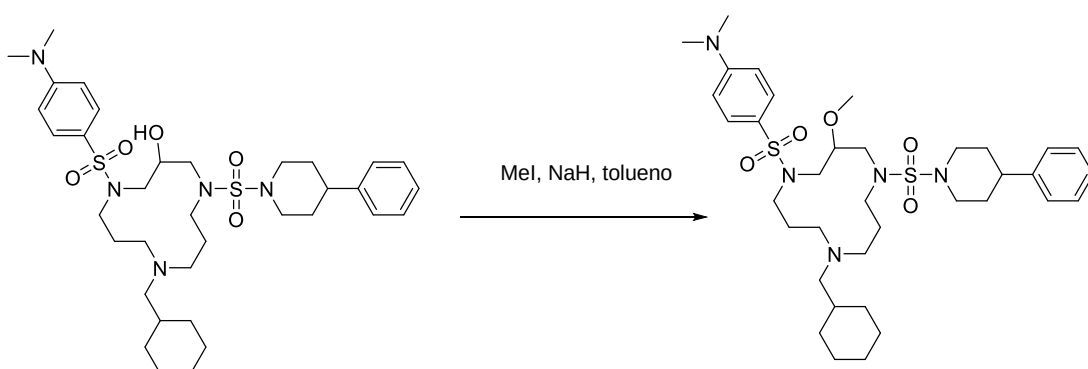


A una solución de 3-fluoro-4-yodoanilina (1,11 g, 4,68 mmol) en acetonitrilo (15,00 ml) se le añadió formaldehído acuoso al 37% (8,0 ml, 99,9 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,88 g, 29,97 mmol). Luego se añadió gota a gota ácido

acético (1 ml) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 3-fluoro-4-yodo-N,N-dimetilanilina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 2,94 (s, 6H).

A una solución de 3-fluoro-4-yodo-N,N-dimetilanilina (500 mg, 1,89 mmol) en éter (5 ml) se le añadió n-BuLi (0,8 ml, 1,89 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó durante 0,5 h a esta temperatura. Se añadió dicloruro de sulfurilo (405 mg, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La reacción se detuvo con agua (10 ml) y luego se ajustó a pH = 8 con NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar cloruro de 4-(dimetilamino)-2-fluorobenceno-1-sulfonilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (m, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,15 (s, 3H).

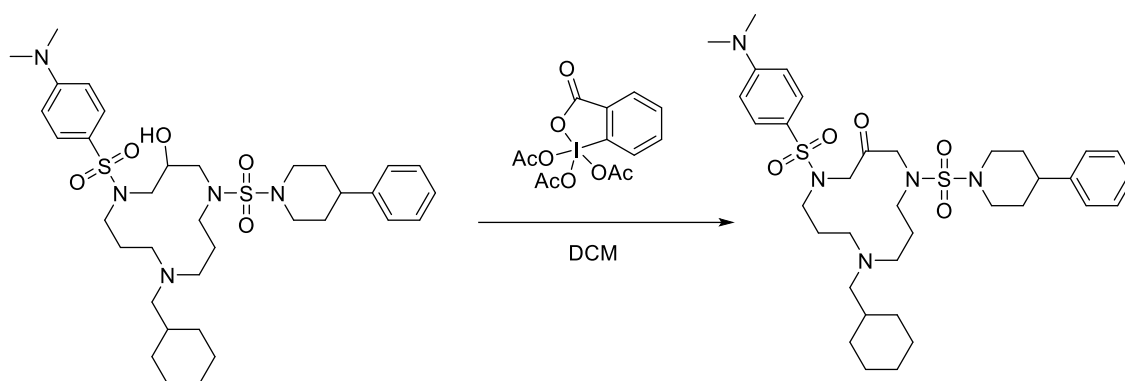
Ruta 21



Para 9-(ciclohexilmetil)-1-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-3-ol (30 mg, 0,043 mmol) en tolueno (0,5 ml) se añadió NaH (1,6 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,065 mmol) seguido de yodometano (14 μL , 0,22 mmol). Después de agitar durante 1

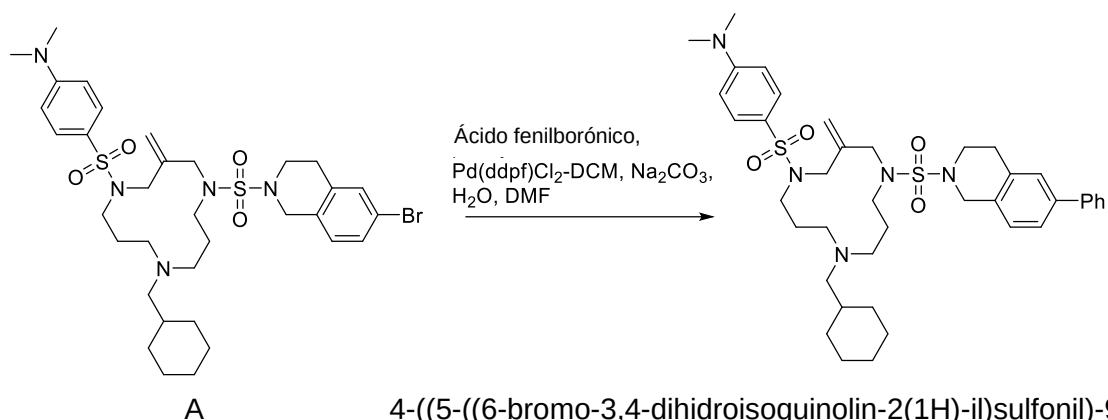
h, la mezcla se templó con agua, se extrajo con DCM (2X), los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía instantánea en columna (0-50% hexanos/acetato de etilo + 1% DEA) proporcionó 4-[[9-(ciclohexilmetil)-3-metoxi-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina (compuesto **A61**). MS (EI) para $C_{36}H_{57}N_5O_5S_2$, encontrado 704 $[M+H]^+$.

Ruta 22



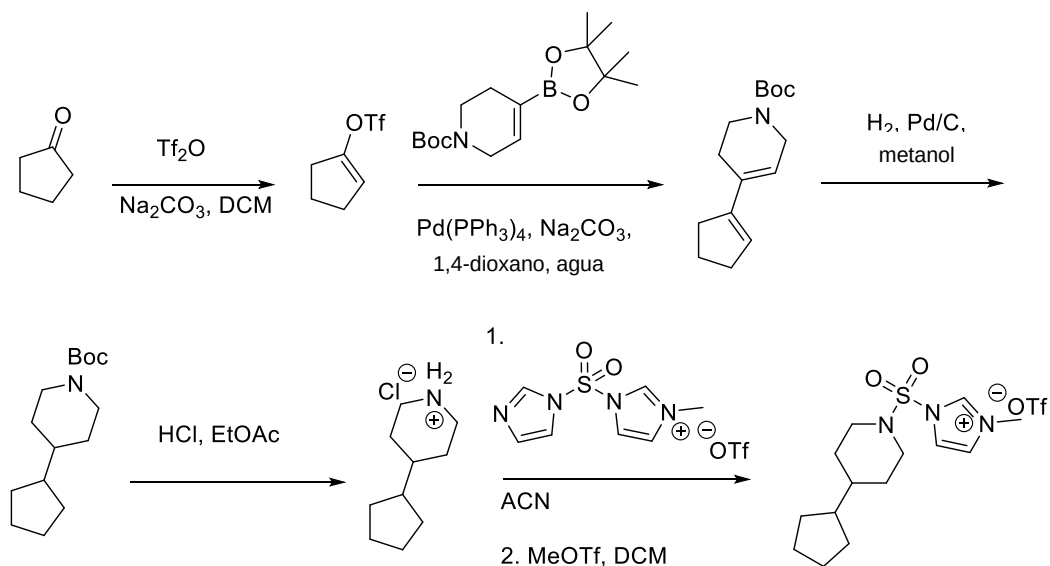
Para 9-(ciclohexilmetil)-1-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-3-ol (171 mg, 0,248 mmol) se añadió DCM (10 ml) seguido de periodinano Dess-Martin (126 mg, 0,297 mmol). La mezcla se dejó reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentró y se purificó directamente por FCC (0-60% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) para proporcionar 9-(ciclohexilmetil)-1-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-3-ona (compuesto **B20**). MS (EI) para $C_{35}H_{53}N_5O_5S_2$, encontrado 688 $[M+H]^+$.

Ruta 23



(ciclohexilmetil)-3-metilen-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (70 mg, 0,095 mmol) en DMF (0,7 ml) se añadió agua (0,1 ml), ácido fenilborónico (13 mg, 0,10 mmol), Pd (dppf)Cl₂-DCM (7,8 mg, 0,001 mmol) y carbonato de sodio (30 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 1 h, luego se diluyó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo (2X), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía instantánea en columna (0-50% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) proporcionó 4-((9-(ciclohexilmetil)-3-metilen-5-((6-fenil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H))-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil)-N,N-dimetilanilina (compuesto **A63**). MS (EI) para C₄₀H₅₃N₅O₄S₂, encontrado 734 [M+H]⁺.

Ruta 24



A una mezcla de ciclopentanona (5,50 g, 65,5 mmol) y Na_2CO_3 (10,4 g, 98,2 mmol) en DCM (130 ml) se le añadió Tf_2O (18,6 g, 72,0 mmol) a -20°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar trifluorometanosulfonato de ciclopentenilo.

Se desgasificó una solución de ciclopentenil trifluorometanosulfonato (7,7 g, 35,6 mmol) en 1,4-dioxano (105 ml) y agua (50 ml) y luego se llenó con argón. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1 (2H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 19,4 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,02 g, 0,88 mmol) y carbonato de sodio (10,3 g, 97,1 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = 1:99 a 5:95) proporcionó 4-ciclopentenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,73 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,00 (br s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,33 (br s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

A una solución de 4-ciclopentenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 15,3 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió Pd/C (0,6 g). La mezcla se hidrogenó a una presión de 15 psi durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-ciclopentilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución de 4-ciclopentilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,9 g, 11,5 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se le añadió EtOAc/HCl (4N, 20 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y el disolvente se eliminó. El producto resultante se lavó con éter para proporcionar hidrocloreuro de 4-ciclopentilpiperidina. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 3,25 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 8H), 0,96 (m, 2H).

Se mezclaron clorhidrato de 4-ciclopentilpiperidina (1,4 g, 9,5 mmol) y 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (3,45 g, 9,5 mmoles) en CH₃CN (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:9 a 1:3) para proporcionar 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-4-ciclopentilpiperidina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,54 (m, 5H), 1,33 (m, 2H), 1,08 (m, 3H).

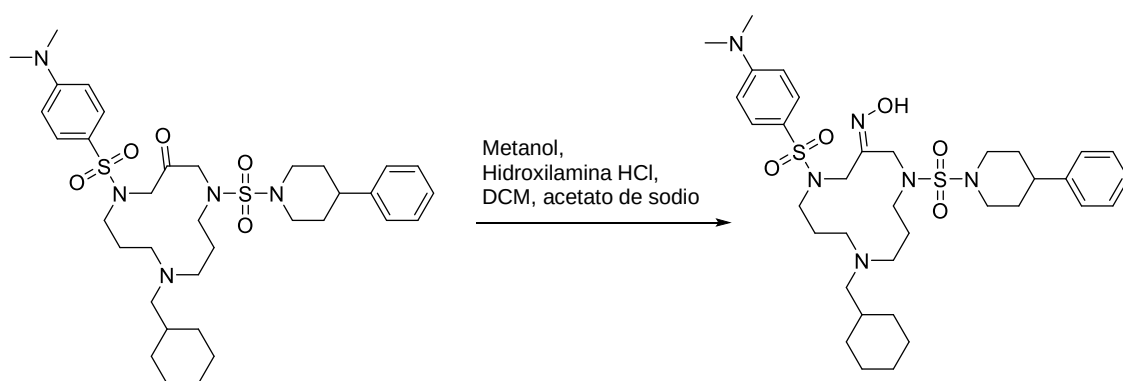
A una solución de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-4-ciclopentilpiperidina (500 mg, 1,8 mmol) en DCM (5 ml) se añadió MeOTf (0,3 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el producto resultante se lavó con éter para proporcionar 1-((4-ciclopentilpiperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,54 (m, 6H), 1,23 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

1-((4-ciclohexilpiperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A65**).

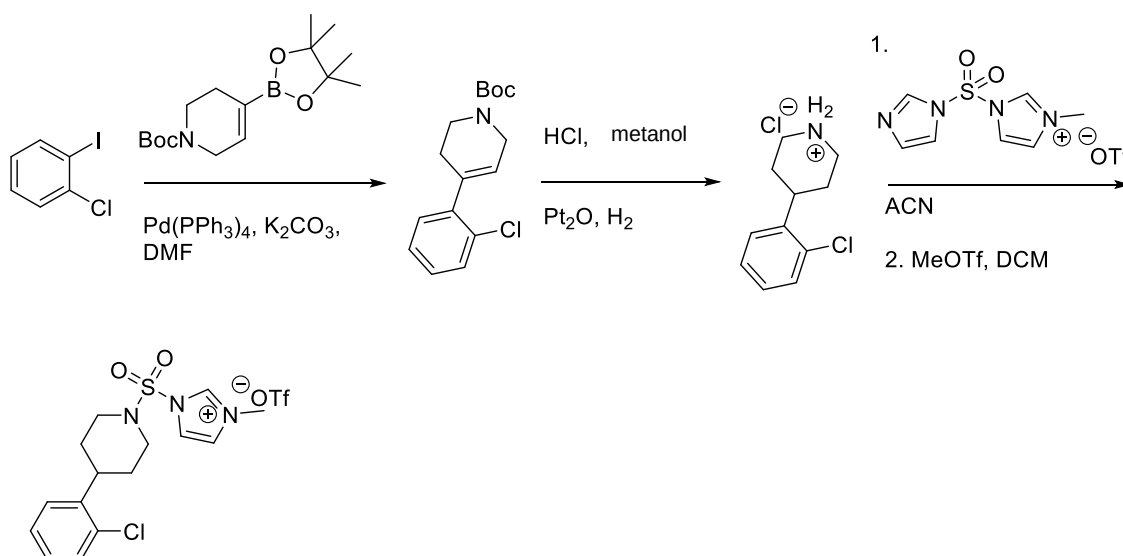
3-metil-1-((4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A78**).

Ruta 25



Para 9-(ciclohexilmetil)-1-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-3-ona (19 mg, 0,028 mmol) en DCM (0,5 ml) y metanol (0,05 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,8 mg, 0,083 mmol) y acetato de sodio (6,8 mg, 0,083 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0-60% de hexanos (1% DEA)/acetato de etilo) para proporcionar 9-(ciclohexilmetil)-1-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-5-((4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-3-ona oxima (compuesto **A75**). MS (EI) para $C_{35}H_{54}N_6O_5S_2$, encontrado 703 $[M+H]^+$.

Ruta 26



Se desgasificó una solución de 1-cloro-2-yodobenceno (5,0 g, 21,1 mmol) en DMF (150 ml) y luego se llenó con argón. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (7,13 g, 23,0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 g, 2,1 mmol) y carbonato de potasio (8,69 g, 63,0 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía

instantánea en columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos = 1:9 a 1:4) proporcionó 4-(2-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,67 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,46 (br s, 2H), 1,51 (s, 9H).

A una solución de 4-(2-clorofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 6,8 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió HCl/MeOH (3 M, 20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante de clorhidrato de 4-(2-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina se usó directamente en la siguiente etapa.

A la solución de clorhidrato de 4-(2-clorofenil)piperidina en MeOH/HCl se le añadió PtO₂ (0,1 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 15 psi durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,19 (br s, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,95 (m, 4H).

La base libre (0,95 g, 4,8 mmol) y el 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato se mezclaron en CH₃CN (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-4-(2-clorofenil)piperidina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,81 (m, 2H).

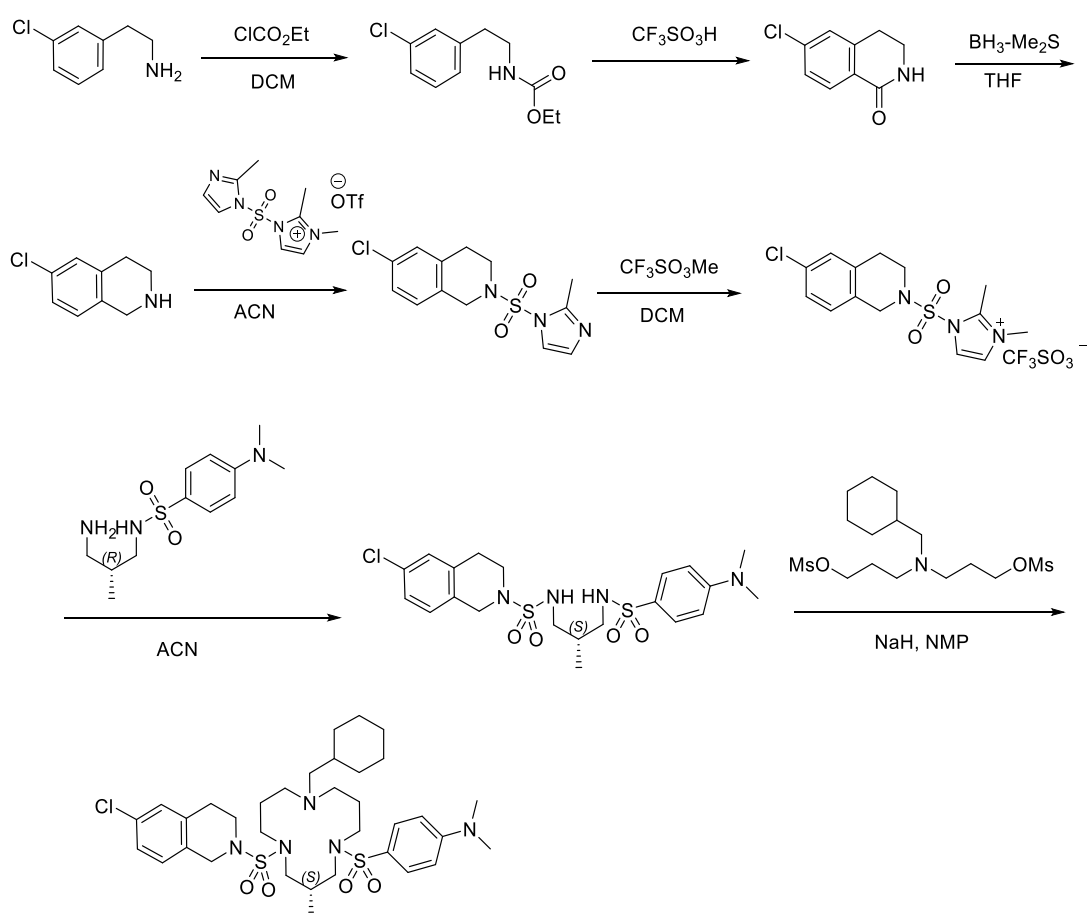
A una solución de 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-4-(2-clorofenil)piperidina (501 mg, 1,5 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió MeOTf (0,27 g, 1,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente. El producto resultante se lavó con éter para proporcionar 1-((4-(2-clorofenil)piperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (intermedio para el compuesto **A57**). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (m, 4H), 4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,31 (m, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

1-((4-(3-clorofenil)piperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io
trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A58**).

1-((4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io
trifluorometanosulfonato (Intermedio para compuesto **A72**).

Ruta 27



A una solución de 2-(3-clorofenil)etanamina (149 g, 0,95 mol) y TEA (144 g, 1,42 mol) en DCM (1,5 l) se añadió gota a gota carbonocloridato de etilo (107 g, 1,14 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y luego se lavó con HCl acuoso 1N (1 l) y NaHCO₃ acuoso saturado (600 ml). La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 3-clorofenetilcarbamato de metilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,78 (s,

3H), 3,44 (m, 2H), 2,80 (m, 2H).

Se disolvió 3-clorofenetilcarbamato de metilo (193 g, 0,9 mol) en $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1,36 kg). La mezcla se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua con hielo (4 l). El producto resultante se recogió por filtración y se lavó con éter para proporcionar 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,21 (br s, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,01 (m, 2H).

A una solución de 6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (33 g, 182 mmol) en THF (330 ml) se le añadió gota a gota $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (73 ml, 729 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se detuvo con HCl acuoso 6N (300 ml). El THF se eliminó a presión reducida y la solución restante se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a un cierto volumen y luego se basificó con NaOH acuoso 2N. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

A una solución de 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (18,5 g, 0,11 mol) en CH_3CN (180 ml) se le añadió compuesto 2,3-dimetil-1-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)sulfonyl)-1*H*-imidazol-3-ilo trifluorometanosulfonato (43,5 g, 0,11 mol, Referencia: *J. Org. Chem.* 2002, 68, 115-119). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 30°C. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:1) para proporcionar 6-cloro-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,67 (s, 3H).

A una solución de 6-cloro-2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (25,5 g, 82 mmol) en DCM (260 ml) Se añadió $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$ (13,45 g, 82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se lavó con éter para proporcionar 1-(6-cloro-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato.

A una solución de 1-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (8,7 g, 18,4 mmoles) en CH₃CN (100 ml) se añadió (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (5,0 g, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 30°C. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:3 a 1:1) para proporcionar (*S*)-6-cloro-*N*-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (compuesto **B10**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (s, 6H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 0,89 (m, 3H).

(*S*)-6-Cloro-*N*-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (300 mg, 0,6 mmol) se disolvió en NMP (3 ml) y se añadió NaH (60%, 96 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se calentó a 80°C durante 20 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ((ciclohexilmetil)azanediil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (231 mg, 0,6 mmol) en NMP (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). El extracto se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:8 a 1:3) para proporcionar el compuesto **A87**. MS(EI) para C₃₄H₅₂ClN₅O₄S₂, encontrado 695 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,23 (m, 6H), 0,95 (m, 5H).

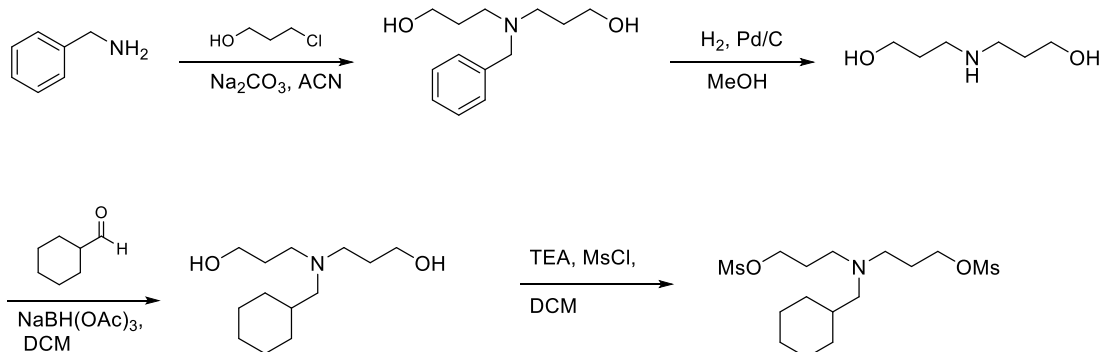
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	[M+H] ⁺	¹ H NMR
B11	<i>N</i> -[[(2R)-3-[[[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]amino]-2-metilpropil]-4-(dimetilamino)benceno-1-sulfonamida	501	
A90	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[[[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	674	
A91	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[[[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	674	
A92	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[[[4-fenoxipiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	704	
A93	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[[[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	691	
A94	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil]-N,N-dimetilanilina	707	
A95	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[[4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)sulfonil]-3-	707	

	metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina		
A96	4-{{{(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{{4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	707	
A97	4-{{{(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-{{4-(2-metilfenil)piperazin-1-il]sulfonil}-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	703	
A98	4-{{{(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-{{4-(3-metilfenil)piperazin-1-il]sulfonil}-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	703	
A99	4-{{{(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-{{4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]sulfonil}-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	703	
A100	4-{{{(3S)-5-[(4-benzoilpiperazin-1-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	717	
A101	4-{{{(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(3-fenilazetidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	660	

A102	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[4-(4-fluoro-2-metilfenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	721	
A76	4-[[[(3R)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	688	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,85 (m, 8H), 1,25 (m, 6H), 0,93 (m, 3H), 0,82 (m, 4H).
A77	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(4-fenilpiperidin-1-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	688	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,01 (m, 3H), 1,85 (m, 8H), 1,25 (m, 6H), 0,93 (m, 3H), 0,82 (m, 4H).

Ruta 28



A una solución de bencilamina (37,7 g, 0,350 mol) en CH_3CN (1 L) se le agregó 3-cloropropan-1-ol (100 g, 1,06 mol) y Na_2CO_3 (131 g, 1,24 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 50h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1:99$ a $3:97$) para proporcionar 3,3'-(bencilazanodiil)dipropen-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 3,70 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

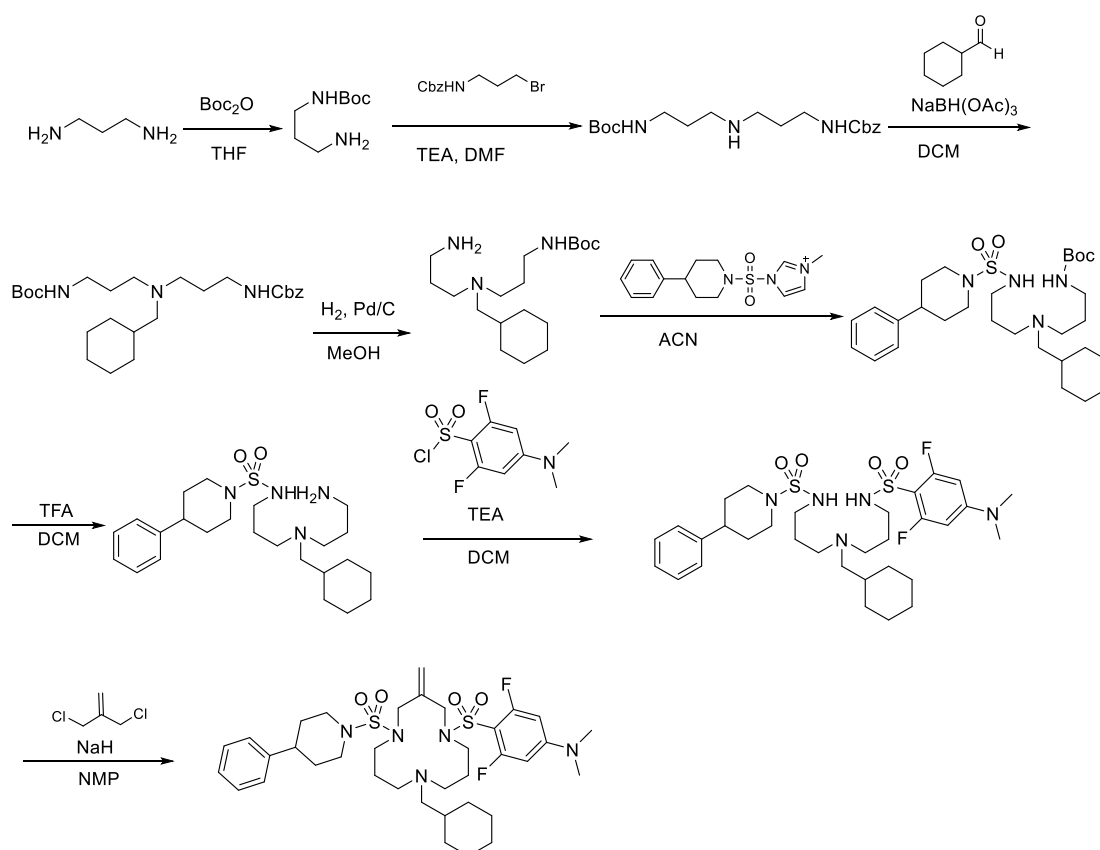
A una solución de 3,3'-(bencilazidiil)dipropen-1-ol (55 g) en MeOH (500 ml) se añadió Pd/C (10 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión de 15 kg durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3,3'-azanodiildipropen-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,78 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,75 (m, 4H).

A una solución de 3,3'-azanodiildipropen-1-ol (15 g, 113 mmol) en DCM (300 mL) se agregó ciclohexanocarbaldehído (18,8 g, 141 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (72,5 g, 0,34 mol). La mezcla se agitó durante 0,5 h y se añadió HOAc (20,4 g, 0,34 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se templó con agua (150 ml) y luego se ajustó a $\text{pH} = 12$ con NaOH. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 3:97$ a $1:9$) para proporcionar 3,3'-((ciclohexilmetil)azanediil)bis (propan-1-ol). ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 3,75 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,75 (m, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,21 (m, 3H), 0,89 (m, 1H).

A una solución del compuesto 3,3'-((ciclohexilmetil)azanediil)bis(propano-1-ol) (1,2 g, 5,2 mmol) y TEA (1,0 g, 10,4 mmol) en DCM (15 ml) fue se agregó MsCl (1,18 g, 10,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 4h y luego se detuvo con agua (15 ml). La capa de DCM se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto ((ciclohexilmetil)azanediil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato. El dimesilato se usó inmediatamente sin purificación adicional.

Ruta 29



A una solución de propano-1,3-diamina (100 g, 1,35 mol) en THF (800 ml) se le añadió una solución de Boc_2O (73,6 g, 0,34 mol) en THF (200 ml) a 0~10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3h y se añadió agua (1 l). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se

concentraron hasta un volumen de 400 ml. Se añadió hexano (300 ml) y a la solución resultante se le añadió ácido oxálico acuoso al 15% (1 l). La mezcla se agitó durante 0,5 h. La capa orgánica se decantó y la capa acuosa se ajustó a pH = 10 con NaOH acuoso 3N. La mezcla resultante se extrajo con DCM (600 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,03 (br s, 1H), 3,23 (br s, 2H), 2,69 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Se añadió trietilamina (4,70 g, 46,5 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de 3-bromopropilcarbamato de bencilo (4,2 g, 15,5 mmol) para proporcionar 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 15,5 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 h. La mayoría de DMF se eliminó al vacío y la mezcla restante se diluyó con agua (120 ml) y se lavó con éter (150 ml x 4) para eliminar la mayor parte del subproducto dialquilado. La capa acuosa se ajustó a pH= 11 con NaOH acuoso 1 N y se extrajo con éter (200 ml). El extracto se lavó con agua (150 ml x 3) para eliminar el 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo sin reaccionar, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (3-(((3-(((benciloxi)carbonil)amino)propil)amino)propil)carbamato *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (m, 5H), 5,60 (br s, 1H), 5,11 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,70 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

A una solución de (3-(((3-(((benciloxi)carbonil)amino)propil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,27 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió ciclohexanecarbaldehído (31 mg, 0,27 mmol) y HOAc (30 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h y se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235 g, 1,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El análisis por TLC mostró una conversión del 50% y se añadió otra porción de ciclohexano carbaldehído (15 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) para apagar la reacción y la mezcla se ajustó a pH = 2 mediante la adición de HOAc. La mezcla se agitó durante

otras 0,5 h y luego se ajustó a pH= 12 con NaOH acuoso (1 N). La capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar (3-(((benciloxi)carbonil)amino)propil)(ciclohexilmetil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (m, 5H), 6,12 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 5,01 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 1,65 (m, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,12 (m, 6H).

A una solución de (3-(((benciloxi)carbonil)amino)propil)(ciclohexilmetil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,1 mmol) en MeOH (5 ml) Se añadió Pd/C (0,1 g). La mezcla se hidrogenó a una presión de 15 psi durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,78 (br s, 1H), 3,19 (br s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,98 (br s, 2H), 1,67 (m, 9H), 1,44 (s, 9 H), 1,12 (m, 4H), 0,89 (m, 2H).

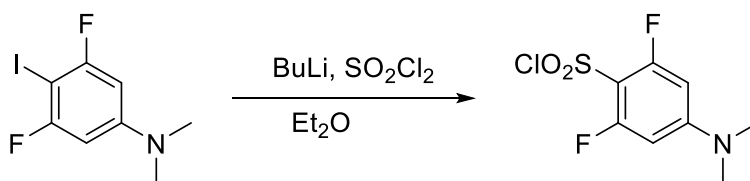
A una solución de (3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 3,7 mmol) en CH₃CN (10 mL) se le añadió 3-metil-1-(4)-fenilpiperidin-1-ilsulfonil)-1*H*-imidazol-3-io (1,47 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-((ciclohexilmetil)(3-(4-fenilpiperidina-1-sulfonamido)propil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo.

A una solución de 3-((ciclohexilmetil)(3-(4-fenilpiperidina-1-sulfonamido)propil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,85 g, 1,5 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). La solución se basificó con NaOH acuoso 1N. La capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida.

A una solución de *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida (90 mg, 0,20 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TEA (40 mg, 0,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de cloruro de 4-(dimetilamino)-2,6-difluorobenceno-1-sulfonilo (60 mg, 0,24 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y luego se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)propil)amino)propil)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida.

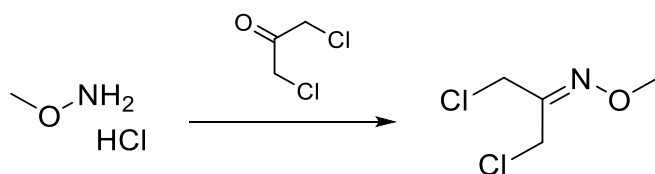
A una solución de *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)propil)amino)propil)-4-fenilpiperidina-1-sulfonamida (80 mg, 0,123 mmol) en NMP (2 ml) se añadió NaH (12 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (15 mg, 0,12 mmol) en NMP (0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 10:30 a 20:10) para proporcionar el compuesto **A86**. MS(EI) para C₃₆H₅₃F₂N₅O₄S₂, encontrado 733 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (m, 5H), 6,18 (m, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,05 (s, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,05 (m, 5H), 1,75 (m, 9H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (m, 2H).

Ruta 30



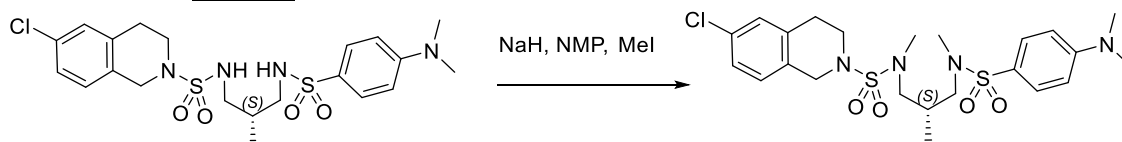
A una solución de 3,5-difluoro-4-yodo-N,N-dimetilanilina (500 mg, 1,77 mmol) en éter (5 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (0,71 ml, 1,77 mmol) a 78°C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a -78°C. Se añadió dicloruro de sulfurilo (358 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 0,5 h. La mezcla se templó con agua (10 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto bruto, que se recrystalizó adicionalmente en hexano/EtOAc (10:1) para proporcionar cloruro de 4-(dimetilamino)-2,6-difluorobenceno-1-sulfonilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,21 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,09 (s, 6H).

Ruta 31



A una suspensión de 1,3-dicloropropan-2-ona (5,0 g, 39,5 mmol) en H₂O (50 ml) se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (3,5 g, 41,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Temperatura durante 1 h. La capa orgánica se separó, se diluyó con éter y se concentró a vacío (<30°C) para proporcionar 1,3-dicloropropan-2-ona O-metil oxima. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,33 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

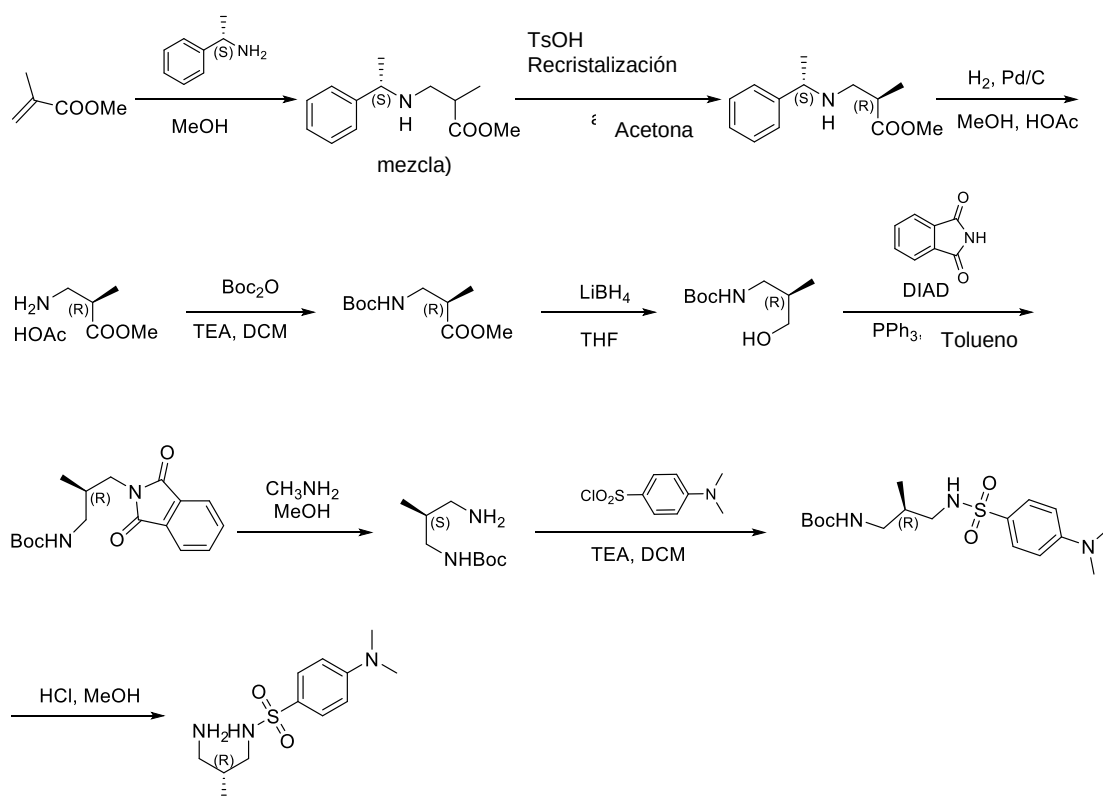
Ruta 32



A (S)-6-cloro-N-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (100,0 mg, 0,200 mmol) en NMP seco (3 ml) a 0°C se añadió NaH (24,0 mg, 0,600 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 20 minutos y se volvió de una mezcla turbia a casi transparente durante este tiempo. Se añadió yodometano (27 µl, 0,440 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y no progresó más allá de completar el 50%, por lo que se agregó nuevamente la misma cantidad de NaH y yoduro de metilo y se completó la reacción. después de una hora adicional a temperatura ambiente. Se añadieron salmuera (10 ml) y EA (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EA (1 x 5 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. FCC (hexanos/EA 0-70%) proporcionó el compuesto **B12**. MS(EI) para $C_{23}H_{33}ClN_4O_4S_2$, encontrado 529 $[M+H]^+$.

Ruta 33



A una solución de metacrilato de metilo (300 g, 3,0 mol) en MeOH (1,5 l) se añadió (S)-1-feniletanamina (363 g, 3 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 días. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:9 a 1:1) para

proporcionar 2-metil-3-((S)-1-feniletilamino)propanoato de metilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 1,09 (m, 3H).

A una solución de 3-((S)-1-feniletilamino)propanoato de 2-metilo (440 g, 1,99 mol) en acetona (6 l) se le añadió TsOH- H_2O (378 g, 1,99 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para proporcionar una sal (300 g) que se suspendió en acetona (2 l) y se mantuvo a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar una sal que se suspendió en DCM (2 l) y K_2CO_3 acuoso saturado (1,5 l). La mezcla se agitó durante 0,5 h y el sólido se disolvió. La capa de DCM se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 2-metil-3-((S)-1-feniletilamino)propanoato de (R)-metilo.

A una solución de 2-metil-3-((S)-1-feniletilamino)propanoato de (R)-metilo (140 g, 0,630 mol) en MeOH (1,4 l), se agregaron HOAc (30 ml) y Pd/C (15 g). La mezcla se hidrogenó a una presión de 20 kg a 60°C durante 6 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 3-amino-2-metilpropanoato de (R)-metilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5,09 (br, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

A una solución de 3-amino-2-metilpropanoato de (R)-metilo (112 g, 0,63 mol) en diclorometano (1 L) se le añadió TEA (160 g, 1,58 mol) y Boc_2O (152 g, 0,69 mol) a 0~5°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se lavó con agua (1 l), HCl acuoso 2N (1 l) y NaHCO_3 acuoso saturado (1 l), respectivamente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de (R)-metilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,94 (br s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

A una solución de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de (*R*)-metilo (6 g, 51,3 mmol) en THF (60 ml) se le añadió LiBH₄ (1,12 g, 102 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se templó con agua (30 ml) seguido de la adición de HCl acuoso 1N para ajustar el pH = 2~3. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar 3-hidroxi-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,57 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

A una solución de 3-hidroxi-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,5 g, 13,2 mmol) en tolueno (25 mL) se agregó PPh₃ (4,15 g, 15,8 mmol) e isoindolina-1,3-diona (2,72 g, 18,5 mmol). La mezcla se enfrió a 0~5°C y se añadió gota a gota DIAD (3,2 g, 15,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:9 a 1:1) para proporcionar 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 5,23 (br s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,03 (br s, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

A una solución de 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (40 g, 8,83 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió solución de metilamina (7,8 g, 30% en MeOH). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en éter (300 ml) y luego se agitó durante 0,5 h. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-amino-2-metilpropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

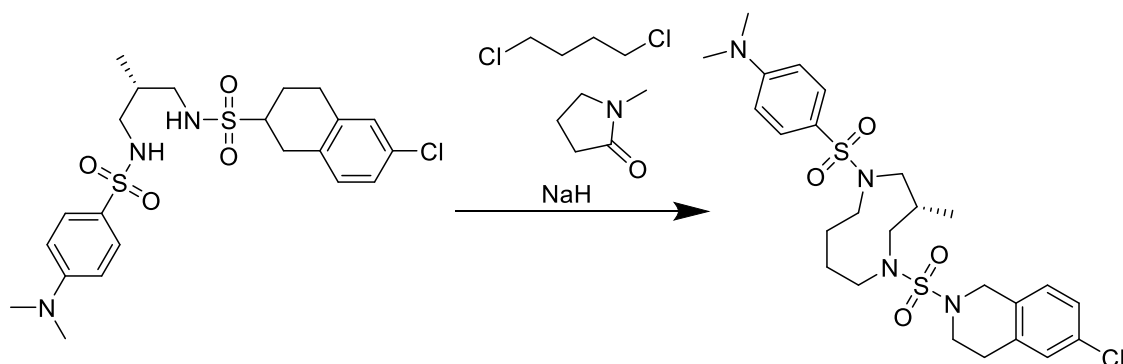
A una solución de 3-amino-2-metilpropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (12,5 g, 66,5 mmol) en DCM (250 ml) se le añadió TEA (10,3 g, 101,7 mmol). La

mezcla se enfrió a 0–5°C y se añadió cloruro de 4-(dimetilamino)benceno-1-sulfonilo (16 g, 72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se lavó con agua y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:9 a 3:7) para proporcionar 3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,45 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,87 (m, J = 6,8 Hz, 3H).

A una solución de 3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (21 g, 59,3 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió HCl 4N/MeOH (150 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en DCM (200 ml) y se añadió K_2CO_3 acuoso saturado (150 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino) bencenosulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 0,87 (m, J = 7,2 Hz, 3H).

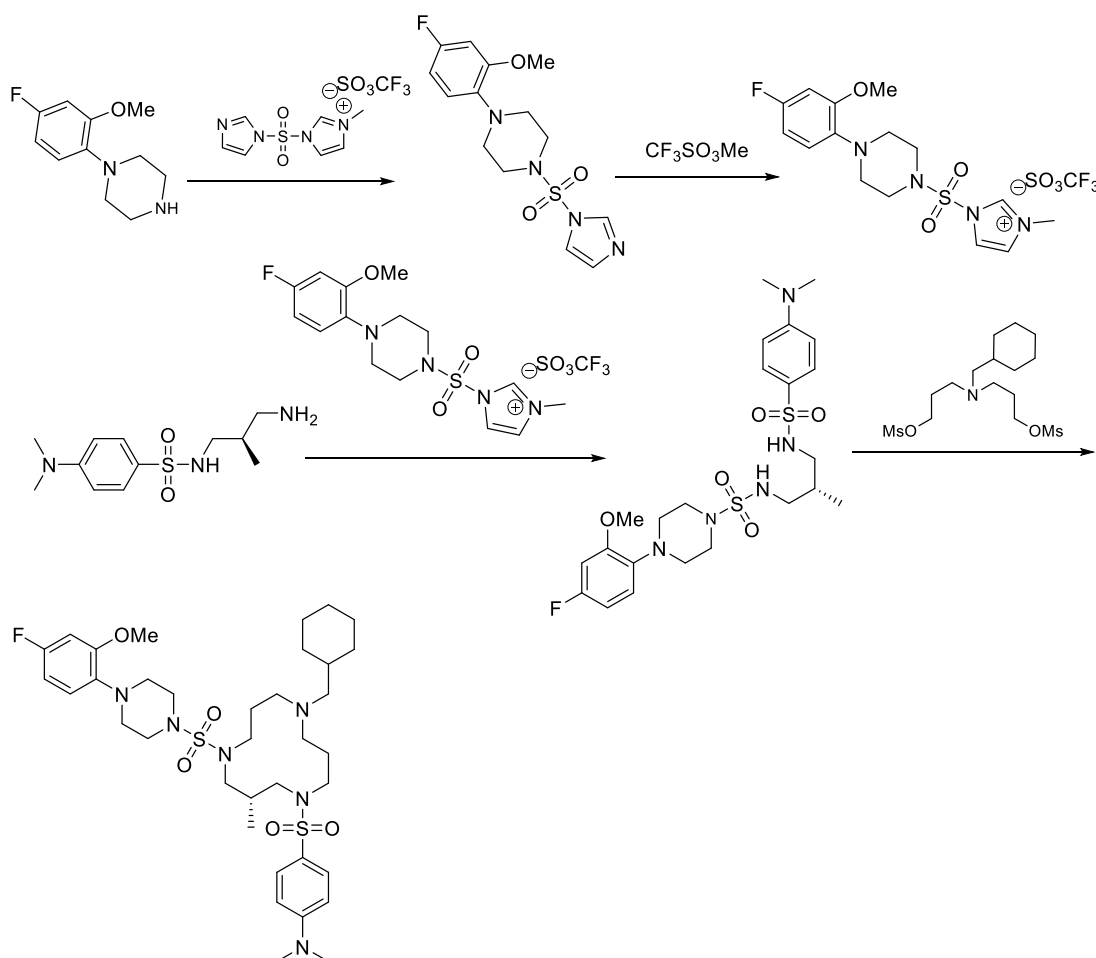
Usando un método similar, se sintetizó (*S*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (Intermedio para el compuesto **A76**).

Ruta 34



A 6-cloro-*N*-((*R*)-3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-sulfonamida (100 mg, 200 μ M) en NMP seco (4 ml) a 0°C se añadió NaH (24 mg, 600 μ mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, tiempo durante el cual pasó de una mezcla turbia a casi transparente. Se añadió dicloruro (21,3 μ l, 200 μ mol) y la mezcla se calentó a 80°C. Después de 40 minutos, la reacción se detuvo con salmuera y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3X), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (0-50% hexanos + 1% dietilamina)/acetato de etilo proporcionó el producto (compuesto **B21**). MS(EI) para $C_{25}H_{35}ClN_4O_4S_2$, encontrado 555 $[M+H]^+$.

Ruta 35



A una solución de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil) piperazina (1,4 g, 6,8 mmol) en CH₃CN (15 ml) se le añadió 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (2,7 g, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina.

A una solución de 1-((1H-imidazol-1-il)sulfonil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina (0,92 g, 2,7 mmol) en DCM (10 ml) se añadió CF₃SO₃Me (0,45 g, 2,7 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, luego se concentró y el producto resultante se lavó con éter para proporcionar 1-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metilo-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato.

A una solución de (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (0,6 g, 2,2 mmol) en CH₃CN (6 ml) se añadió 1-((4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il)sulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (1,1 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (*S*)-*N*-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenilo)piperazina-1-sulfonamida.

A una solución de (*S*)-*N*-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamida (771 mg, 1,42 mmol) en NMP (7 ml) se añadió NaH (140 mg, 3,48 mmol, 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió ((ciclohexilmetil)azanedil)bis(propano-3,1-diil) dimetanosulfonato (820 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70°C, luego se enfrió y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1)

para proporcionar el compuesto **A137**. MS (EI) para C₃₆H₅₇FN₆O₅S₂, encontrado 737 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,87 (m 4H), 2,46 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,66 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

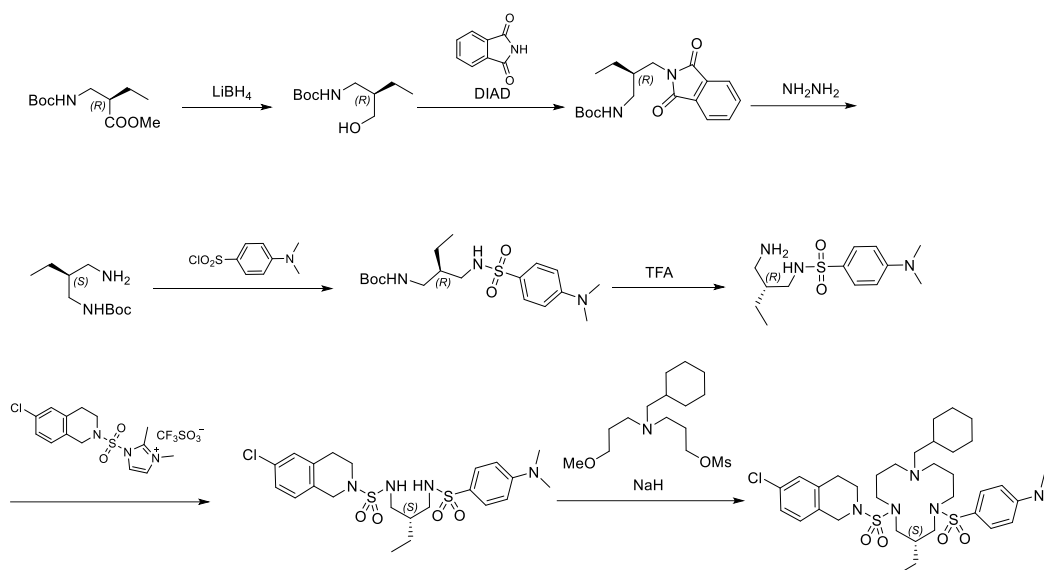
No.	IUPAC	[M+H] ⁺
A153	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]piperazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	714
A118	2-(4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]piperazin-1-il)benzonitrilo	715
A154	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	720
A155	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-(piperazina-1-sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	613
A119	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	717
A136	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[(6-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	688
A161	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	733
A162	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[[(2S)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-	735

	il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	
A163	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[[(2R)-4-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpiperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	735
A166	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(5-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	674
A138	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	690
A151	2-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-5-carbonitrilo	685
A170	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	674
A172	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	674
A173	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(4-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	773
A174	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[4-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	755
A175	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	737

A176	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	737
A177	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[(3R)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	751
A178	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[3-(4-fluoro-2-metoxifenil)azetidina-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	708
A181	4-[[[(3S)-5-{[5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]sulfonil}-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	694
A187	(3S)-N-benzil-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecano-1-sulfonamida	634
A198	4-[[[(3S)-5-{[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	723
A199	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	719
A201	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	719
A202	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-{[4-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperazin-1-il]sulfonil}-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	737
A206	4-[[[(3S)-5-{[4-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazin-1-il]sulfonil}-9-	741

	(ciclohexilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	
A147	4-[[[(4S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-4-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	694
A148	4-[[[(4R)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-4-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	694
A150	4-[[[(2S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-2-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	694
A149	4-[[[(2R)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-2-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	694
A190	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-[(1S)-1-ciclohexiletil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	708
A191	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-[(1R)-1-ciclohexiletil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	708
A207	4-[[[(3S)-9-[(1S)-1-ciclohexiletil]-5-[[[(3R)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-metilpiperazin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	765
A205	N,N-dimetil-4-[[[(3S)-3-metil-9-[(1S)-1-feniletil]-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]anilina	668

Ruta 36



A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)butanoato de (*R*)-metilo (4,8 g, 20,8 mmol) en THF (50 ml) se añadió LiBH₄ (0,7 g, 33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se templó con agua (30 ml), seguido de la adición de HCl acuoso 1 N gota a gota para ajustar a pH = 2~3. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 2-(hidroximetil)butilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo.

A una solución de 2-(hidroximetil)butilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (3,4 g, 16,7 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó PPh₃ (6,2 g, 17,4 mmol) e isoindolina-1,3-diona (3,7 g, 25 mmol). La mezcla se enfrió a 0~5°C y se añadió gota a gota DIAD (4,3 g, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 9:1 a 1:1) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonilo)piperazina.

A una solución de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonil)piperazina (3,8 g, 11,4 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1,1 g, 80%). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. El producto

resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en NaOH acuoso 1 N (20 ml) y luego se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 2-(aminometil)butilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

A una solución de 2-(aminometil)butilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,87 g, 9,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (1,01 g, 10,1 mol). La mezcla se enfrió a 0~5°C y se añadió cloruro de 4-(dimetilamino)benceno-1-sulfonilo (2,0 g, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se lavó con agua y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 9:1 a 7:3) para proporcionar 2-((4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)metil)butilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo.

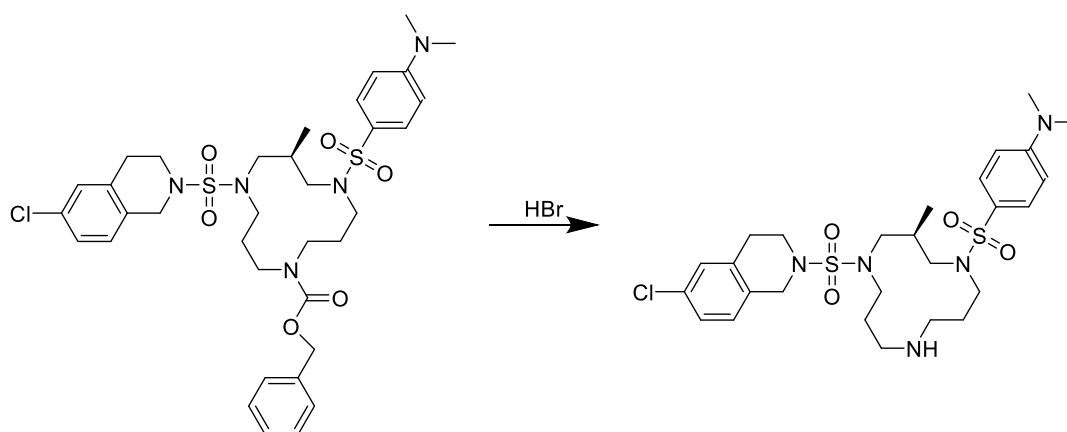
A una solución de 2-((4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)metil)butilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,9 g, 7,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió 4N HCl/MeOH (15 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto resultante se suspendió en DCM (100 ml) y se añadió K₂CO₃ acuoso saturado (450 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. La capa de DCM se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (*R*)-*N*-(2-(aminometil)butil)-4-(dimetilamino) bencenosulfonamida.

A una solución de (*R*)-*N*-(2-(aminometil)butil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (0,9 g, 3,2 mmol) en CH₃CN (9 ml) se añadió 1-((6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (0,59 g, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 8:1 a 2:1) para proporcionar (*S*)-6-cloro-*N*-(2-((4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)metil)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida.

A una solución de (*S*)-6-cloro-*N*-(2-((4-

(dimetilamino)fenilsulfonamido)metil)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (0,8 g, 1,5 mmol) en NMP (3 ml) se añadió NaH (159 mg, 3,9 mmol, 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió ciclopropano-1,1-diilbis(metileno) dimetanosulfonato (510 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 15:1) para proporcionar el compuesto **A182**. LC-MS: m/z 708,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,19 (m, 6H), 3,04 (s, 6H), 2,87 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,89 (m, 10H), 1,32 (m, 8H), 0,88 (m, 3H).

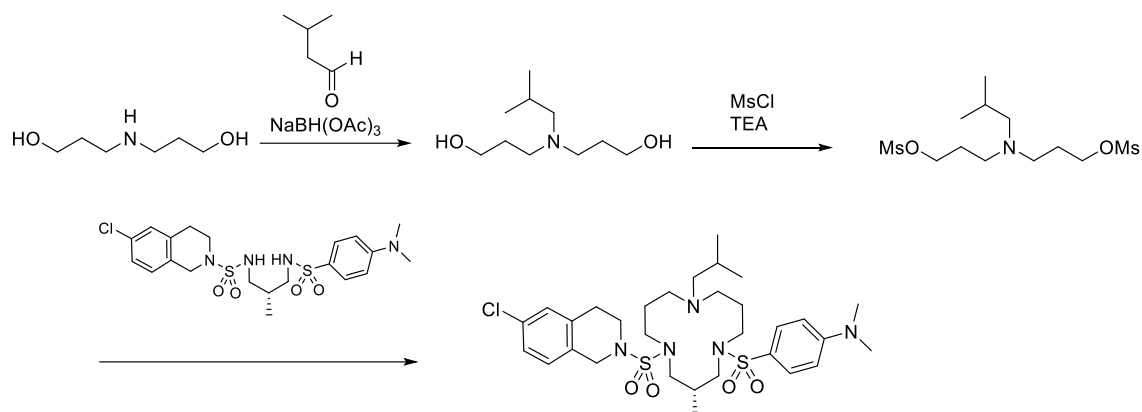
Ruta 37



Para (S)-5-((6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-9-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonil)-7-metilo-1,5,9-triazaciclododecano-1-carboxilato de bencilo (25 mg) se añadió HBr (33% en ácido acético, 0,5 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con dietil éter y agua (mezcla 1:1, 10 ml) y se eliminó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con dietil éter (1 x 5 ml), se basificó con NaOH (4 N) a pH ~ 12 y luego se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La adición de hexanos (~2 ml) seguido de concentración se utilizó para facilitar la precipitación del producto. El secado a vacío proporcionó el compuesto **A183**. MS(EI)

para $C_{27}H_{40}ClN_5O_4S_2$, encontrado 598 $[M+H]^+$.

Ruta 38



A una solución de 3,3'-azanodiildipropan-1-ol (1,0 g, 7,5 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió isobutiraldehído (1,22 g, 11,3 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (1,8 g, 30,1 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,40 g, 30,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH = 1-2 con HCl acuoso 3N y luego se agitó durante 1 h. A la mezcla se le añadió 20% de NaOH acuoso (para ajustar el pH a 10-11) y luego se extrajo con DCM (50 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 3,3'-(isobutilazaniidil)bis(propan-1-ol).

A una solución de 3,3'-(isobutilazaniidil)bis(propan-1-ol) (780 mg, 4,1 mmol) en DCM (10 ml) se añadió NEt_3 (820 mg, 8,2 mmol). Luego se añadió lentamente MsCl (935 mg, 8,2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y luego se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 3,3'-(isobutilazaniidil) bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato.

A una solución de (S)-6-cloro-N-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (0,515 g, 1,03 mmol) en N-

metilpirrolidona seca se añadió NaH (0,25 g, 2,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C con agitación durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 3,3'-(isobutilazanodiil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (0,5 g, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h. La reacción se templó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna para proporcionar el compuesto **A152**. MS (EI) para $C_{31}H_{48}ClN_5O_4S_2$, encontrado 654,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,31 (m, 3H), 3,04 (s, 6H), 2,90 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,87 (m, 9H).

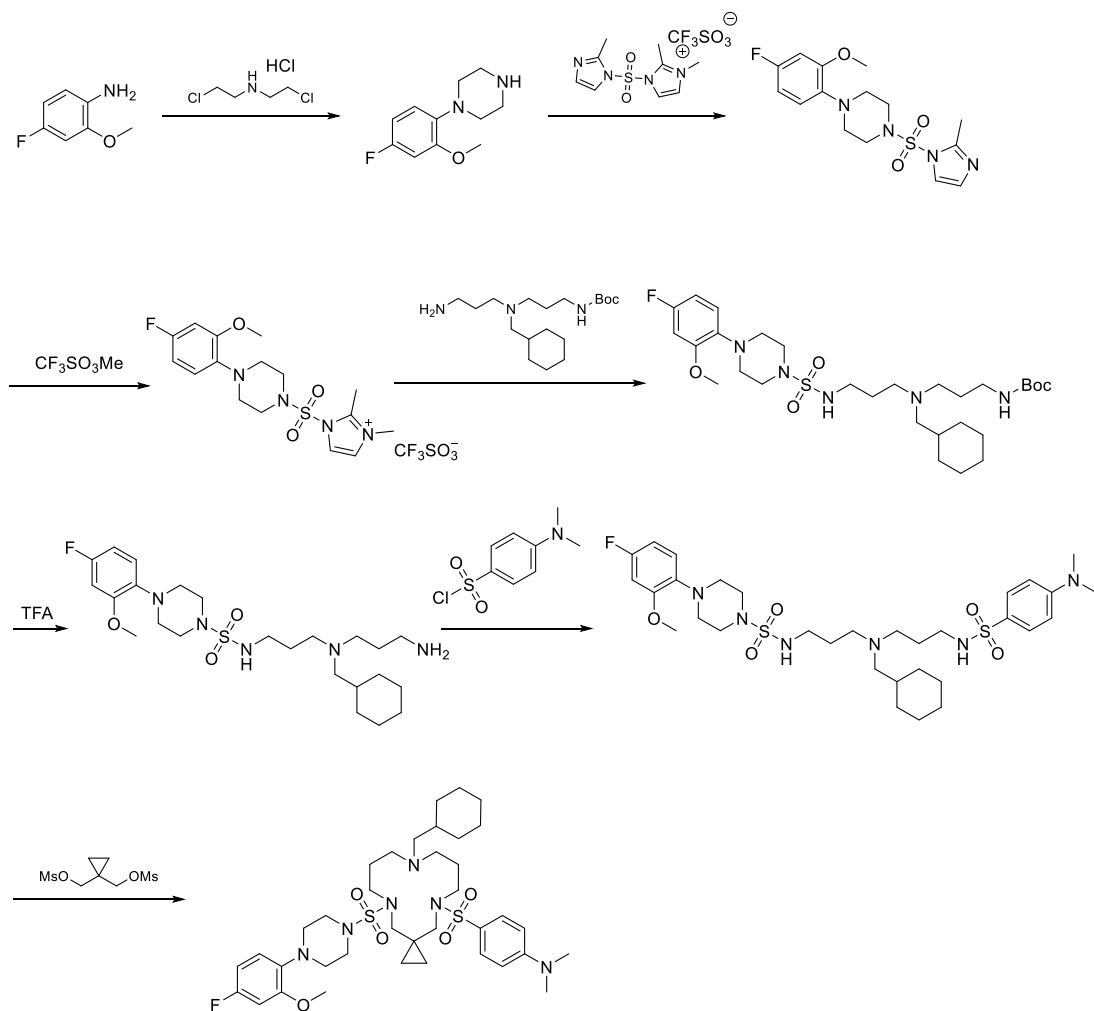
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
A123	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-(3-metilbutil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	668
A156	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-[(3-metilfenil)metil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	702
A131	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-[(4-metilfenil)metil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	702
A157	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclopentilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	680
A106	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-(2-metilbutil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	668

A108	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclobutilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	666
A134	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(2-ciclohexiletil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	708
A122	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(2-ciclopropiletil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	666
A120	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(2-ciclopentiletil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	694
A165	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	694
A141	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-(propan-2-il)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	640
A176	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-[(ciclopent-1-en-1-il)metil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	678
A135	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-[(ciclohex-1-en-1-il)metil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	692
A167	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-(2,2,2-trifluoroetil)-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	680
A169	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)sulfonil]-	702

	9-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil}-N,N-dimetilanilina	
A133	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-[(2-metilfenil)metil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	702
A140	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(2-metoxietil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	656
A125	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-[(1,3-oxazol-2-il)metil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	679
A124	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-9-[(1,2-oxazol-3-il)metil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	679
A183	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	598
A185	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	730
A107	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	668
A204	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-[(4-fluorociclohexil)metil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	712

Ruta 39



A una mezcla de 4-fluoro-2-metoxianilina (25,0 g, 177 mmol), K_2CO_3 (36,7 g, 266 mmol) y NaI (10,6 g, 0,07 mmol) en i-PrOH (250 mL) se agregó clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (47 g, 177 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina. MS: m/z 212,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una solución de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina (4,0 g, 19 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió a 2,3-dimetil-1-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonil)-1*H*-imidazol-3-io (7,5 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonilo)piperazina. MS: m/z 355,36 $[M+H]^+$.

A una solución de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonil)piperazina (6,0 g, 17 mmol) en DCM (60 mL) CF_3SO_3Me (2,78 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con éter para proporcionar 1-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato.

A una solución de 1-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazin-1-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (740 mg, 2,3 mmol) en CH_3CN (8 ml) se añadió 3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propilcarbamato de *terc*-butilo (1,17 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 8:1 a 2:1) para proporcionar *terc*-butil-3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamido)propil)amino)propilcarbamato.

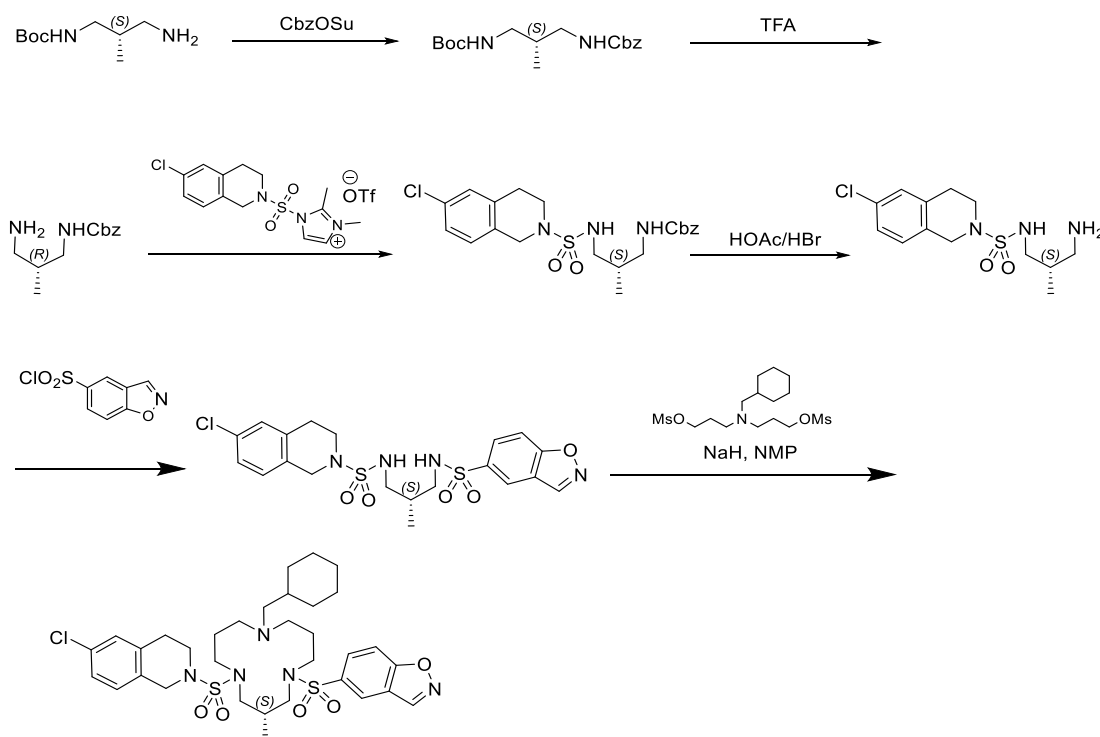
A una solución de *terc*-butil-3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamido)propil)amino)propilcarbamato (600 mg, 1 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (30 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en acetato de etilo, luego se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamida.

A una solución de *N*-(3-((3-aminopropil)(ciclohexilmetil)amino)propil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamida (416 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et_3N (170 mg, 1,66 mmol) y cloruro de 4-(dimetilamino)bencenosulfonilo (365 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 8:1 a 2:1) para proporcionar *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)propil)amino)propilo)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamida.

A una solución de *N*-(3-((ciclohexilmetil)(3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)propil)amino)propilo)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamida (320 mg, 0,45 mmol) en NMP (3 ml) se añadió NaH (53 mg, 1,32 mmol, dispersión al 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 80°C, luego se enfrió a 70°C y se añadió ciclopropano-1,1-diilbis(metileno)dimetanosulfonato (170 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 15:1) para proporcionar el compuesto **A193**. MS (EI) para $C_{37}H_{57}FN_6O_5S_2$, encontrado 745,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): d 7,57 (t, 2H), 6,64 (t, 1H), 6,63 (br s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,04 (m, 8H), 2,87 (m, 12H), 2,36 (m, 2H), 1,56 (m, 15H), 0,43 (m, 4H).

Ruta 40



A una solución de 3-amino-2-metilpropilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (4,0 g, 21,3 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió CbzOSu (5,83 g, 23,5 mmol). Se añadió NaOH acuoso (4N) para ajustar a pH = 11. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar bencil *terc*-butil (2-metilpropano-1,3-diil) (*S*)-dicarbamato.

A una solución de bencil *terc*-butil (2-metilpropano-1,3-diil) (*S*)-dicarbamato (4,5 g, 14,0 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió TFA (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 ml). La solución resultante se lavó con K₂CO₃ acuoso saturado y la capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 3-amino-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-bencilo.

A una solución de 3-amino-2-metilpropilcarbamato de (*R*)-bencilo (2,7 g, 12,2 mmol) en CH₃CN (25 ml) se le añadió 1-(6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io (5,7 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonamido)-2-metilpropilcarbamato de (*S*)-bencilo.

Se disolvió 3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-sulfonamido)-2-metilpropilcarbamato de (*S*)-bencilo (2,7 g, 6,0 mmol) en HBr (48%)/HOAc (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y luego se lavó con éter (50 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH a pH = 10. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml). La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (*S*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida.

A una solución de (*S*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-6-cloro-3,4-

dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (0,6 g, 1,9 mmol) y TEA (270 mg, 2,7 mmol) en DCM (6 ml) se añadió cloruro de benzo[d]isoxazol-5-sulfonilo (420 mg, 1,9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con agua y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (S)-N-(3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonamido)-2-metilpropil)benzo[d]isoxazol-5-sulfonamida.

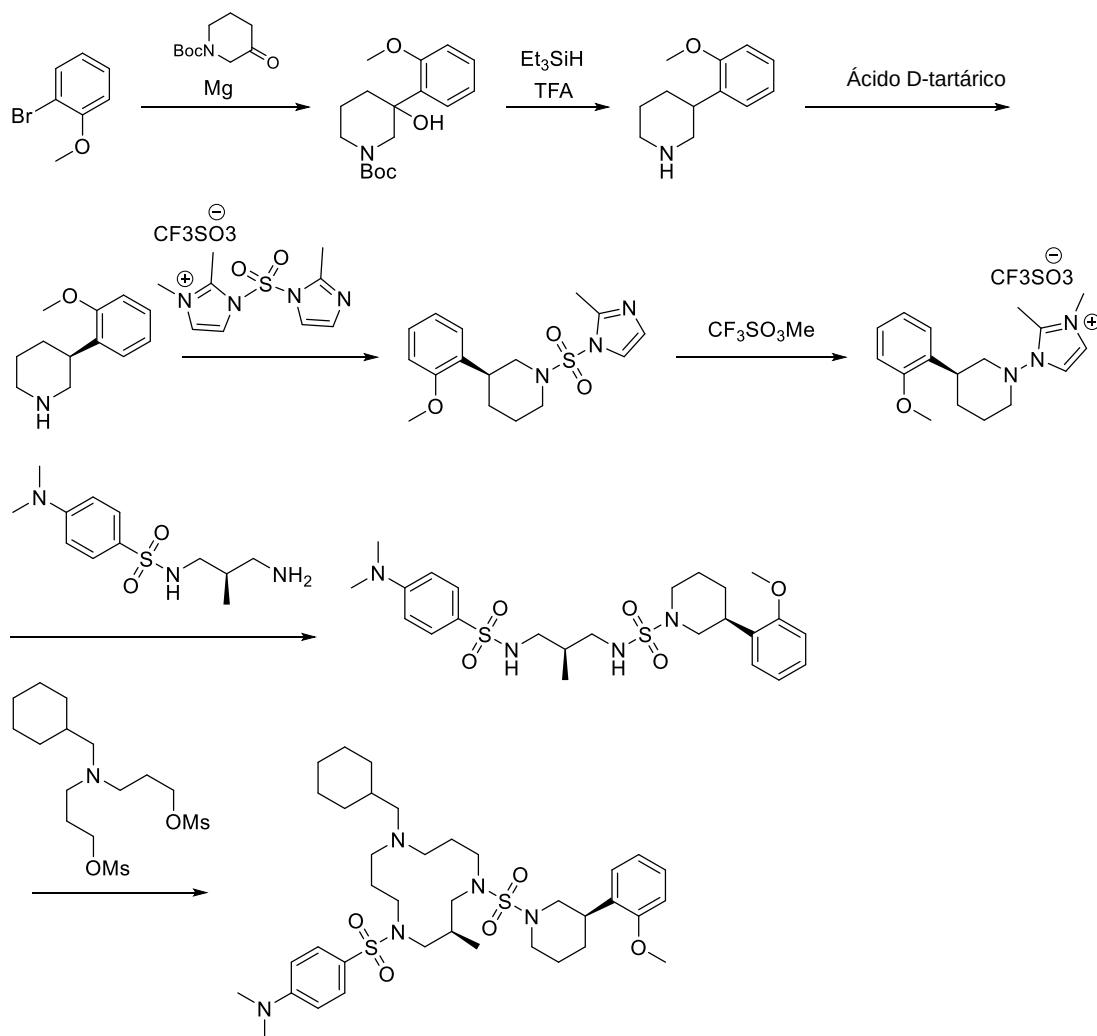
A una solución de (S)-N-(3-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonamido)-2-metilpropil)benzo[d]isoxazol-5-sulfonamida (0,61 g, 1,22 mmol) en NMP (6 ml) se añadió NaH (122 mg, 3,05 mmol, 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió 3,3'-(ciclohexilmetilazierodiil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (0,74 g, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. La mezcla se enfrió y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 12:1) para proporcionar el compuesto **A180**. LC-MS (ESI): m/z 692,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,66 (m, 5H), 3,21 (m, 5H), 2,91 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,57 (m, 6H), 1,13 (m, 6H), 0,89 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
A168	3-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	694
A171	6-cloro-2-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-fenilmetanesulfonil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	665
A179	4-[[[(3S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilbenzamida	722
A184	(3S)-N-benzil-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-	648

	(dimetilamino)bencenosulfonil]-N,3-dimetil-1,5,9-triazaciclododecan-1-sulfonamida	
A188	6-cloro-2-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-3-metil-5-[(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)sulfonil]-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	704
A189	(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-N-[(4-etilfenil)metil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecano-1-sulfonamida	662
A192	N-{4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[4-(dimetilamino)bencenosulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]amino)metil]fenil}-N-metilacetamida	705

Ruta 41



A una suspensión de Mg (4,4 g, 181 mmol) en THF (200 mL) se le añadió 1-bromo-2-metoxibenceno (40 g, 214 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (35,5 g, 181 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,63 (m, 9H).

Se enfrió una solución de 3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (23,0 g, 75 mmol) y trietilsilano (44 ml) en DCM (230 ml) a -30°C y se añadió TFA (27 ml). La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 2,5 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3,5 h. La mezcla se vertió en agua con hielo y la solución se ajustó a pH = 9 con hidróxido de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 3-(2-metoxifenil)piperidina.

Una solución de 3-(2-metoxifenil) piperidina (6,5 g, 34 mmol) y ácido D-tartárico (5,1 g, 34 mmol) en MeOH (25 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar la sal de tartrato. Esta sal de tartrato se recrystalizó dos veces en MeOH y luego se trató con NaOH acuoso. La mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (S)-3-(2-metoxifenil)piperidina.

Una solución de (S)-3-(2-metoxifenil)piperidina (500 mg, 2,6 mmol) y 2,3-dimetil-1-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)sulfonilo)-1*H*-imidazol-3-ilo trifluorometanosulfonato (1,1 g, 2,7 mmol) en MeCN (15 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc= 20:1) para proporcionar (S)-3-(2-metoxifenil)-1-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)sulfonil)piperidina. LC-MS (ESI): *m/z* 336,06 [M+H]⁺.

A una solución de (S)-3-(2-metoxifenil)-1-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)sulfonil)piperidina (800 g, 2,4 mmol) en DCM (10 ml) se añadió CF₃SO₃Me (398 mg, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se lavó con éter para proporcionar (S)-1-(3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato.

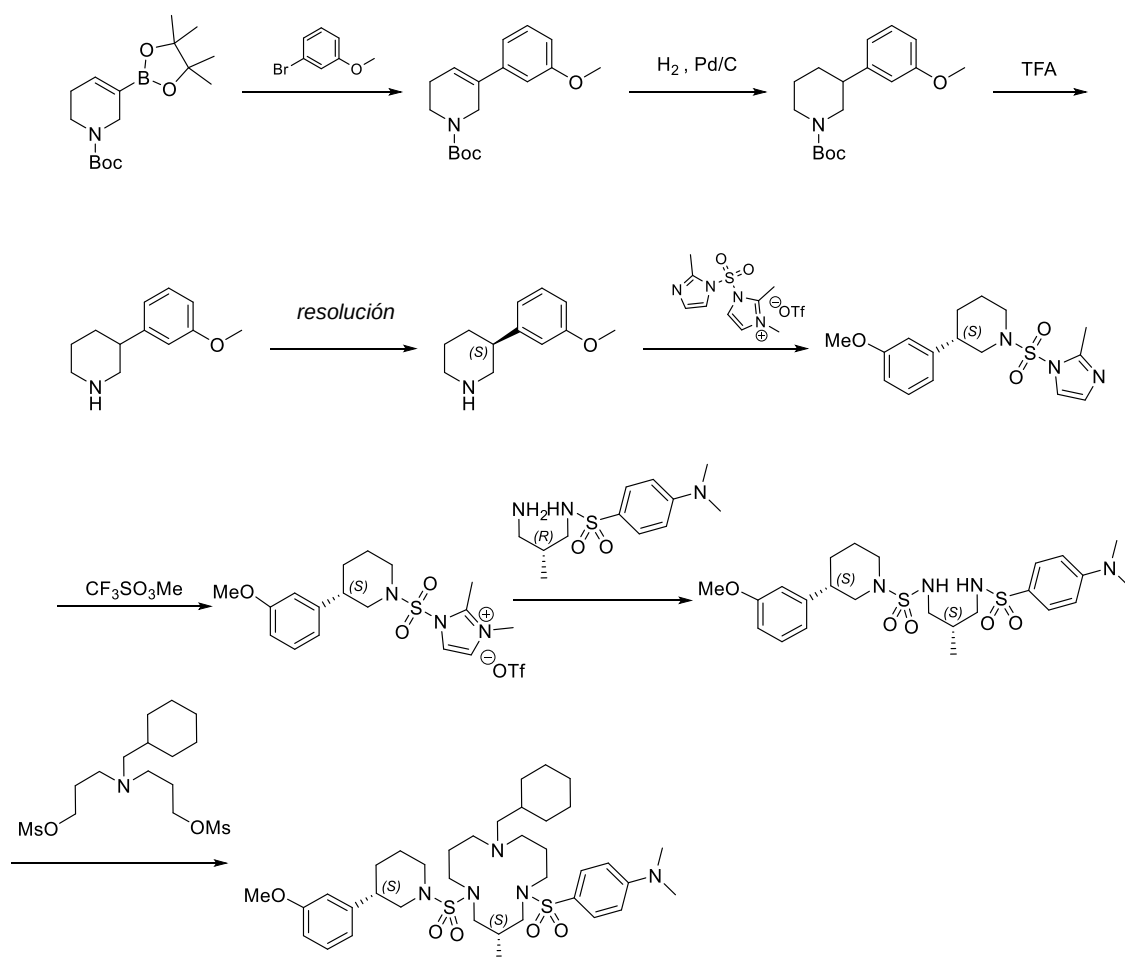
A una solución de (S)-1-(3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (1 g, 2 mmol) en CH₃CN (24 ml) se añadió (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino) bencenosulfonamida (0,55 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 8:1 a 2:1) para proporcionar (S)-*N*-((S)-3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-3-(2-metoxifenil)piperidina-1-sulfonamida.

A una solución de (S)-*N*-((S)-3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-3-(2-metoxifenil)piperidina-1-sulfonamida (454 mg, 0,86 mmol) en NMP (14 ml) de NaH (104 mg, 2,6 mmol, 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió ((ciclohexilmetil)azanediil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (500 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **A210**. LC-MS (ESI): *m/z* 718,17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,95(m, 2H), 6,68 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 5H), 3,26 (m, 4H), 3,12 (s, 6H), 2,76 (m, 5H), 2,36 (m, 4H), 1,76 (m, 9H), 1,33 (m, 10H), 0,86 (m, 6H).

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

No.	IUPAC	[M+H] ⁺
A208	4-[[[(3S)-9-(ciclohexilmetil)-5-[[[(3S)-3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]sulfonil]-3-metil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	718

Ruta 42



A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (10,92 g, 35 mmol), 1-bromo-3-metoxibenceno (6,6 g, 35 mmol) y Cs_2CO_3 (3,44 g, 106 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y H_2O (10 ml) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (1,32 g, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar 3-(3-

metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI): m/z 290,12 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81(m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

A una solución de 3-(3-metoxifenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (9,46 g, 32 mmol) en MeOH (75 ml) y EtOAc (25 ml) se añadió Pd/C (2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3-(3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25 (m, 1H), 6,81 (m, 3H), 3,99 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,98 (m,1H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Una solución de 3-(3-metoxifenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,85 g, 27 mmol) en HCl/MeOH (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se trató con agua y luego se ajustó a pH = 12 con NaOH acuoso 3N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 3-(3-metoxifenilo). LC-MS (ESI): m/z 192,09 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido D-tartárico (2,5 g, 16,7 mmol) en MeOH (12,5 ml) se le añadió 3-(3-metoxifenil) piperidina (3,2 g, 16,7 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración y luego se recristalizó tres veces en MeOH para proporcionar (S)-3-(3-metoxifenil)piperidina.

A una solución de (S)-3-(3-metoxifenil)piperidina (1,28 g, 6,7 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadió 1-(1H-imidazol-1-ilsulfonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (2,87 g, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 9:1 a 8:2) para proporcionar (S)-3-(3-metoxifenil)-1-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonilo)piperidina. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,93 (m,

2H), 3,82 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (m, 1H).

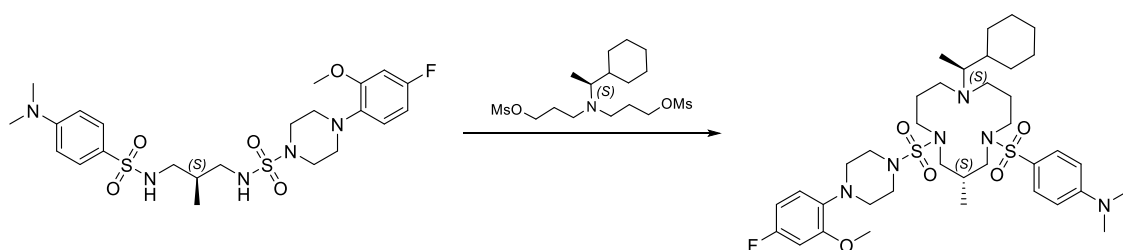
A una solución de (S)-3-(3-metoxifenil)-1-(2-metil-1*H*-imidazol-1-ilsulfonil)piperidina (1,6 mg, 4,7 mmol) en DCM (20 mL) CF₃CO₂Me (782 mg, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente. El producto resultante se lavó con éter para proporcionar (S)-1-(3-(3-metoxifenil)piperidin-1-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato.

A una solución de (S)-1-(3-(3-metoxifenil)piperidin-1-ilsulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (1,1 g, 2,2 mmol) en CH₃CN (11 ml) se añadió (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (896 mg, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (S)-*N*-((S)-3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)-2-metilpropil)-3-(3-metoxifenil)piperidina-1-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,07(s, 6H), 2,82 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,29 (m, 3H), 0,91 (m, 3H).

A una solución de (S)-*N*-((S)-3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)-2-metilpropil)-3-(3-metoxifenil)piperidina-1-sulfonamida (550 mg, 1,05 mmol) en NMP (6 ml) se añadió hidruro de sodio (75,6 mg, 3,15 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió una solución de ((ciclohexilmetil)azanediil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (606 mg, 1,57 mmol) en NMP (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1:15 a 1:5) para proporcionar el compuesto **A209**. LC-MS (ESI): *m/z* 719,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (m, 2H), 7,28 (m, 2H),

6,84 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,11(s, 9H), 2,79 (m, 5H), 2,41 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,05 (m, 8H), 1,67 (m, 4H), 1,27 (m, 7H), 0,94 (m, 3H), 0,85 (m, 2H).

Ruta 43



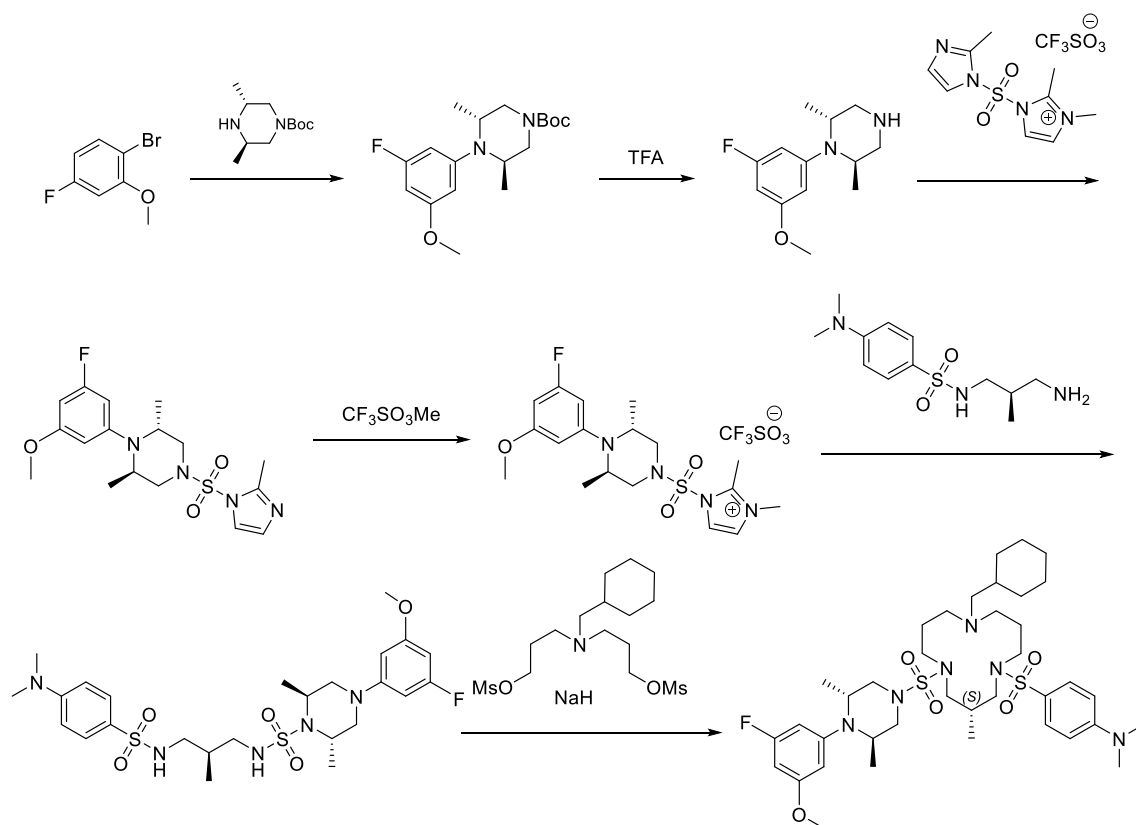
A una solución de (S)-N-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina-1-sulfonamida (900 mg, 1,65 mmol) en NMP (5 ml) se añadió NaH (198 mg, 4,92 mmol, 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 h a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió (S)-3,3'-(1-ciclohexiletilazediil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (844 mg, 2,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70°C, luego se enfrió a 0-5°C y se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 15:1) para proporcionar el compuesto **A203**. LC-MS (ESI): m/z 751,33 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,78 (m, 4H), 3,92 (s, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,04 (s, 9H), 2,87 (m, 2H), 2,26 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,79 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,26 (m, 5H), 0,98 (m, 3H), 0,83 (m, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

No.	IUPAC	$[M+H]^+$
B22	4-[[[(1S,12R)-10-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-6-(ciclohexilmetil)-2,6,10-triazabicyclo[10.2.0]tetradecan-2-il]sulfonil]-N,N-dimetilanilina	706
A160	4-[[[(3S,7S,11S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-	722

	il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3,7,11-trimetil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil}-N,N-dimetilanilina	
B16	4-[[[(3S,7R,11S)-5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)sulfonil]-9-(ciclohexilmetil)-3,7,11-trimetil-1,5,9-triazaciclododecan-1-il)sulfonil}-N,N-dimetilanilina	722

Ruta 44



A una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (910 mg, 4,4 mmol) y 1M KHMDS (18 ml, 18 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se añadió (3R,5R)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar (3R,5R)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (ESI): m/z 339,0 $[M+H]^+$.

A una solución de (3R,5R)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,4 mmol) en DCM (4 ml) se

añadió TFA (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y luego se lavó con K₂CO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (2R,6R)-1-(3-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilpiperazina.

A una solución de (2R,6R)-1-(3-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilpiperazina (500 mg, 2,1 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió 2,3-dimetil-1-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il) sulfonil)-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (825 mg, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar (2R,6R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2,6-dimetil-4-((2-metilo-1*H*-imidazol-1-il)sulfonil)piperazina. LC-MS (ESI): *m/z* 383,53 [M+H]⁺.

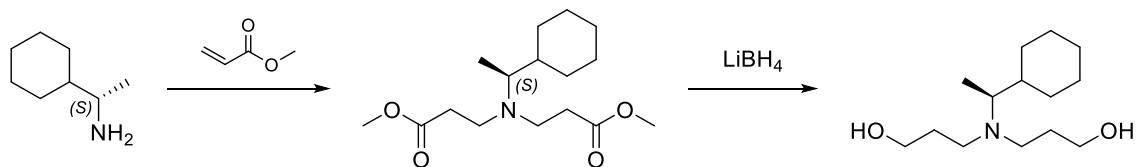
A una solución de (2R,6R)-1-(3-metoxi-5-metilfenil)-2,6-dimetilpiperazina (450 mg, 1,2 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió CF₃SO₃Me (193 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se lavó con éter para proporcionar 1-(((3R,5R)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato.

A una solución de 1-(((3R, 5R)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)-2,3-dimetil-1*H*-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (500 mg, 0,91 mmol) en CH₃CN (5 ml) (*R*)-*N*-(3-amino-2-metilpropil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (248 mg, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 8: 1 a 2: 1) para proporcionar (2S,6S)-*N*-((*S*)-3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-4-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2,6-dimetilpiperazina-1-sulfonamida. LC-MS (ESI): *m/z* 572,4 [M+H]⁺.

A una solución de (2S,6S)-*N*-((*S*)-3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)-2-metilpropil)-4-(3-fluoro-5-metoxifenilo)-2,6-dimetilpiperazina-1-sulfonamida (430 mg,

0,75 mmol) en NMP (4 ml) se añadió NaH (91 mg, 2,3 mmol, 60%) a. La mezcla se agitó durante 0,5 h a 80°C. La mezcla se enfrió a 70°C y se añadió ((ciclohexilmetil)azanediil)bis(propano-3,1-diil)dimetanosulfonato (435 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70°C. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 15:1) para proporcionar el compuesto **A200**. LC-MS (ESI): m/z 764,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (d, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,32 (d, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,06 (q, 2H), 3,04 (s, 8H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,34 (br s, 4H), 2,09 (br s, 2H), 1,33 (s, 17H), 1,04 (d, 7H), 0,93 (d, 3H).

(S)-3,3'-(1-ciclohexiletilazidiil)dipropán-1-ol (Intermedio para los compuestos **A203**, **A190**, **A207**)



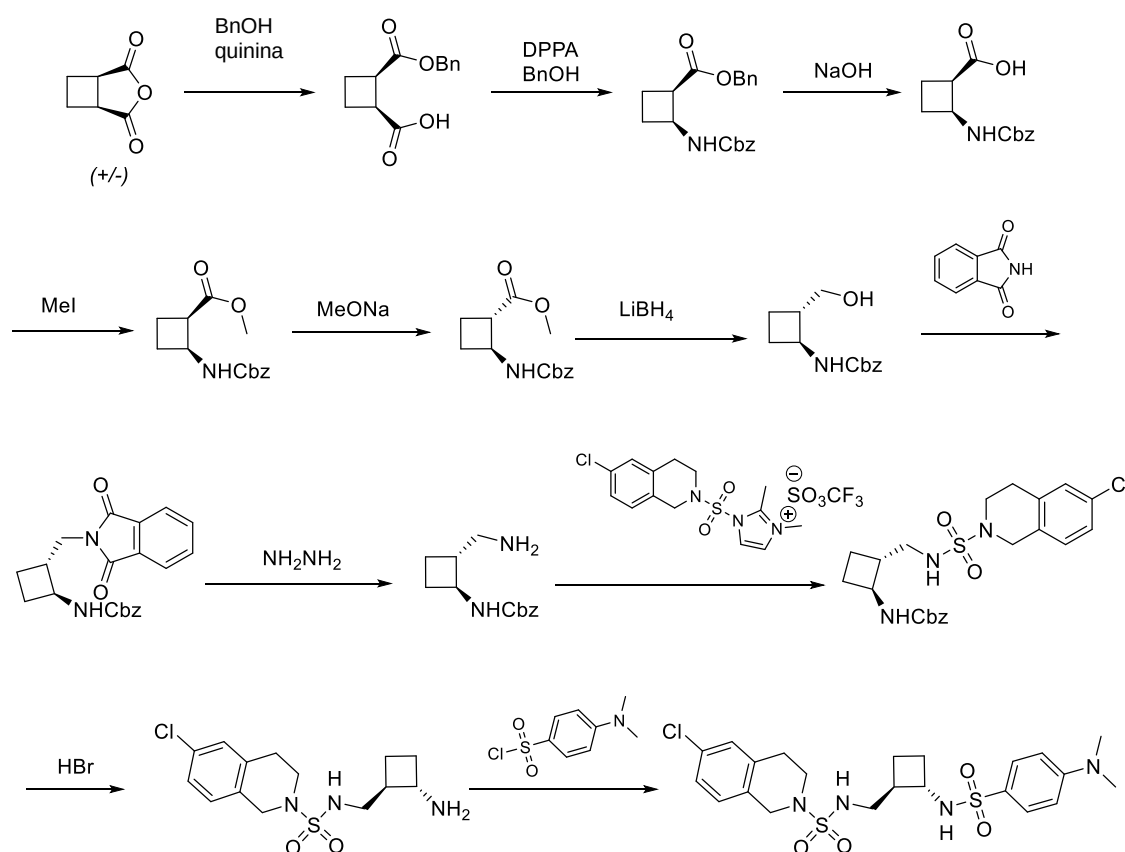
A una solución de (S)-1-ciclohexiletanamina (4,0 g, 31,46 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió acrilato de metilo (8,1 g, 94,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a 45°C. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 30:1) para proporcionar 3,3'-(1-ciclohexiletilazidiodi)dipropanoato de (S)-dimetilo.

A una solución de 3,3'-(1-ciclohexiletilazilanodiil)dipropanoato de (S)-dimetilo (4,0 g, 13,37 mmol) en THF (50 ml) se le añadió LiBH₄ (1,45 g, 66,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se templó con agua (30 ml). La mezcla se ajustó a pH= 3 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se lavó con diclorometano. La capa acuosa se ajustó a pH = 9-10 con carbonato de sodio acuoso saturado y luego se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar (S)-3,3'-(1-

ciclohexiletilazilanol)diopropan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3,66 (s, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,22 (m, 4H), 0,91 (m, 3H), 0,81 (m, 1H), 0,72 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar: (*R*)-3,3'-(1-ciclohexiletilazidil)diopropan-1-ol (Intermedio para el compuesto **A191**) y (*S*)-3,3'-((1-feniletil)azanedil)bis(propan-1-ol) (Intermedio para el compuesto **A205**)

6-cloro-*N*-(((1*R*,2*S*)-2-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)ciclobutil)metil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-sulfonamida (Intermedio para el compuesto **B22**)



A una suspensión de cis-3-oxabicyclo[3.2.0]heptano-2,4-diona (32,8 g, 200 mmol) y quinina (71,4 g, 220 mmol) en tolueno (1 L) se le añadió alcohol bencílico. (64,9 g, 600 mmol) gota a gota durante un período de 0,5 h a -55°C . La mezcla de reacción se agitó a -55°C durante 96 h. La solución transparente resultante se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en dietil éter (1,2 l). La solución se lavó con HCl acuoso 2N (1 l), la capa orgánica se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso

saturado (500 x 5 ml) y las fases acuosas combinadas resultantes se lavaron con dietil éter (500 ml) para eliminar las trazas de alcohol de bencilo. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 8N y luego se extrajo con DCM (1,0 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido (1S, 2R)-2-(benciloxicarbonil) ciclobutanocarboxílico.

A una solución de ácido (1S, 2R)-2-(benciloxicarbonil)ciclobutanocarboxílico (40,1 g, 171,4 mmol) y trietilamina (26,0 g, 257 mmol) en dicloroetano (400 ml) se agregó DPPA (51,8 g) 188,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 ha temperatura ambiente, luego se lavó con agua y se secó sobre NaSO₄ anhidro. A la solución orgánica se le añadió BnOH (18,5 g, 171 mmol) y trietilamina (34,6 g, 342 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se diluyó con DCM (500 ml). La mezcla se lavó con HCl acuoso 1N (1 l) y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (1R, 2S)-bencil 2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxilato .

A una solución de (1R, 2S)-bencil 2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxilato (20 g, 59 mmol) en THF (100 ml) se le añadió NaOH acuoso 4N (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y luego se lavó con éter (50 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 3N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido (1R, 2S)-2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (m, 5H), 5,12 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

A una solución de ácido (1R, 2S)-2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxílico (4,0 g, 16,1 mmol) y K₂CO₃ (4,4 g, 32 mmol) en DMF (40 ml) se añadió MeI (2,96 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y

luego se extrajo con éter (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (1R, 2S)-metil 2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxilato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 5,69 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

A una solución de (1R, 2S)-metil 2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxilato (8,9 g, 33,8 mmol) en MeOH (250 ml) se le añadió NaOMe (9,1 g, 169 mmol). La mezcla se calentó a 45°C durante 4 h, luego se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota HOAc (10,2 g, 169 mmol). La mezcla se vertió luego en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (1S, 2S)-metil 2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxilato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 5,08 (m, 3H), 4,38 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

A una solución de (1S, 2S)-metil 2-(benciloxicarbonilamino)ciclobutanocarboxilato (1,3 g, 4,9 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiBH_4 (0,38 g, 9,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3h a temperatura ambiente, luego se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar bencil (1S, 2S)-2-(hidroximetil)ciclobutilcarbamato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (m, 5H), 5,08 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,45 (m, 1H).

A una solución de bencil (1S, 2S)-2-(hidroximetil)ciclobutilcarbamato (1,1 g, 4,94 mmol), PPh_3 (1,5 g, 5,9 mmol) e isoindolina-1,3-diona (1,0 g, 6,9 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió DIAD (1,2 g, 5,9 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar bencil (1S, 2R)-2-((1,3-

dioxoisindolin-2-il)metil) ciclobutilcarbamato.

A una solución de bencil (1S, 2R)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)ciclobutilcarbamato (2,0 g, 5,5 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,64 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en HCl acuoso 1N (30 ml) y luego se lavó con éter (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH = 10. La mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar bencil (1S, 2R)-2-(aminometil)ciclobutilcarbamato.

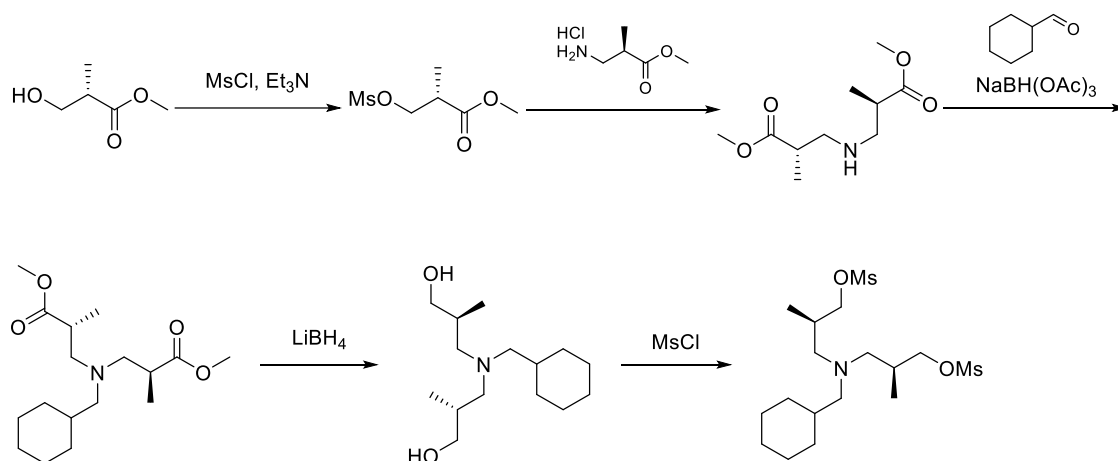
A una solución de bencil (1S, 2R)-2-(aminometil)ciclobutilcarbamato (0,8 g, 3,4 mmol) en CH₃CN (10 ml) se agregó 1-((6-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)sulfonil)-2,3-dimetil-1H-imidazol-3-io trifluorometanosulfonato (2,4 g, 5,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar bencil (1S, 2R)-2-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonamido)metil)ciclobutilcarbamato.

A la solución de HBr al 40% en HOAc (10 ml) se le añadió bencilo (1S, 2R)-2-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-sulfonamido)metil)ciclobutilcarbamato (1,2 g, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se vertió en agua (50 ml) y se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a pH = 10 con NaOH acuoso 8N. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar *N*-(((1R,2S)-2-aminociclobutil)metil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida.

A una solución de *N*-(((1R,2S)-2-aminociclobutil)metil)-6-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (0,66 g, 2,0 mmol) y NEt₃ (350 mg, 3,5 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de 4-(dimetilamino)bencenosulfonilo (426 mg, 2,0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 6-cloro-*N*-(((1*R*,2*S*)-2-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)ciclobutil)metil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-sulfonamida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (m, 1H).

(*S*)-3-((Ciclohexilmetil)((*R*)-2-metil-3-(metilsulfoniloxi)propil)amino)-2-metilpropilmetanosulfonato (Intermedio para el compuesto **A178**)



A una solución de (*S*)-metil-3-hidroxi-2-metilpropanoato (4,0 g, 25,42 mmol) y trietilamina (5,3 g, 50,84 mmol) en DCM (60 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (5,6 g, 10,20 mmol) a 0–5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó luego con DCM (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (*S*)-metil-2-metil-3-(metilsulfoniloxi)propanoato.

A una solución de clorhidrato de (*R*)-metil 2-aminopropanoato (1,60 g, 10,20 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se le añadió (*S*)-metil 2-metil-3-(metilsulfoniloxi)propanoato (4,2 g, 21,43 mmol) y carbonato de potasio (4,20 g, 30,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, luego se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (2*R*, 2'*S*)-dimetil 2,2'-

azanedilbis(metileno)dipropionato.

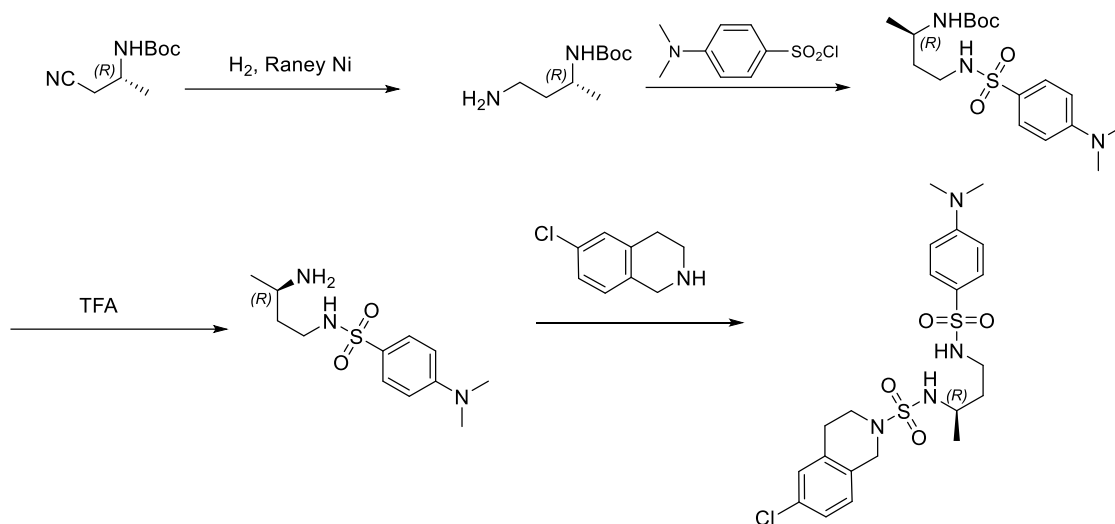
A una solución de (2R, 2'S)-dimetil 2,2'-azanedilbis(metileno)dipropionato (650 mg, 3,0 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió ciclohexancarbaldehído (336 mg, 3,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (954 mg, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se templó con agua y se ajustó a pH = 10. La mezcla resultante se extrajo con DCM. El extracto se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (2R, 2'S)-dimetil 2,2'-(ciclohexilmetilazilanol)bis(metileno)dipropionato.

A una solución de (2R, 2'S)-dimetil 2,2'-(ciclohexilmetilolazanol)bis(metileno)dipropionato (350 mg, 1,28 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiBH₄ (486 mg, 12,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se templó con agua. La mezcla resultante se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se agitó durante 0,5 h, luego se ajustó a pH = 10 y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar (2R, 2'S)-2,2'-(ciclohexilmetilazido)bis(metileno)dipropán-1-ol.

A una solución de (2R, 2'S)-2,2'-(ciclohexilmetilazilanol)bis(metileno)dipropán-1-ol (153 mg, 0,59 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,2 mmol) en DCM (5 mL) se agregó MsCl (135 mg, 1,18 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y luego se lavó con agua (20 ml x 2). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar (S)-3-((ciclohexilmetil)((R)-2-metil-3-(metilsulfonilo)propil)amino)-2-metilpropilmetanosulfonato. MS (EI) C₁₇H₃₅NO₆S₂, encontrado 414 [M+H]⁺.

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar: (2S, 2'S)-((ciclohexilmetil)azanedil)bis(2-metilpropano-3,1-diil)dimetanosulfonato (Intermedio para el compuesto **A160**).

(R)-6-Cloro-N-(4-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)butan-2-il)-3,4-dihidroisquinolina-2(1H)-sulfonamida (Intermedio para el compuesto A148)



Una solución de 1-cianopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (13,0 g, 71 mmol) en etanol (250 ml) saturada con amoníaco anhidro fue tratada con Raney-Ni (24 g) a 55 psi de H₂ durante la noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-aminobutan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo.

A una solución de 4-aminobutan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (2,5 g, 13,3 mmol) y trietilamina (1,33 g, 13,3 mmol) en DCM (25 ml) se añadió lentamente una solución de cloruro de 4-(dimetilamino)benceno-1-sulfonilo (2,93 g, 13,3 mmol) en DCM (15 ml) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)butan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo.

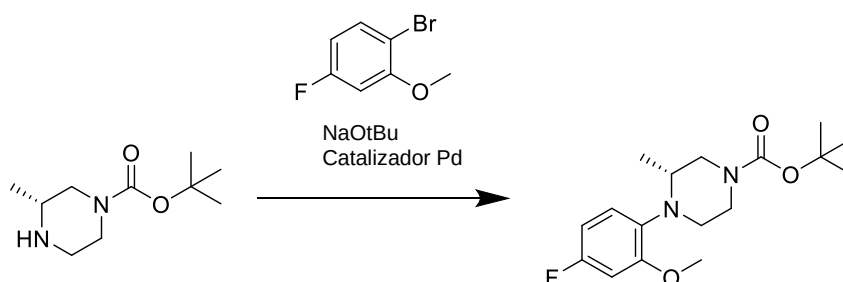
A una solución de 4-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)butan-2-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo (1,2 g, 3,2 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió TFA (7 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en DCM (30 ml) y luego se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar (*R*)-*N*-(3-aminobutil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (0,88 g, cuantitativo).

A una solución de (*R*)-*N*-(3-aminobutil)-4-(dimetilamino)bencenosulfonamida (0,88 g, 4,0 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añadió 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,98 g, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (*R*)-6-cloro-*N*-(4-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)butan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar: (*S*)-6-cloro-*N*-(4-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)butan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (Intermedio para el compuesto **A147**); (*S*)-6-cloro-*N*-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (Intermedio para el compuesto **A150**); y (*R*)-6-cloro-*N*-(3-((4-(dimetilamino)fenil)sulfonamido)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfonamida (Intermedio para el compuesto **A149**)

(*R*)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpiperazina (Intermedio para el compuesto **A177**)



Para (*R*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,37 g, 26,8 mmol) y 1-bromo-4-fluoro-2-metoxibenceno (5,00 g, 24,4 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (4,69 g, 48,8 mmol) seguido de BrettPhos palladacycle G3 (66,4 mg, 0,0732 mmol). La mezcla se selló bajo nitrógeno y se agitó a 100°C y después de 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de

etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (0-40%, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto. MS(EI) para $C_{17}H_{25}FN_2O_3$, encontrado 325 $[M+H]^+$.

A (*R*)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,51 g, 1,6 mmol) se le añadió HCl (1,6 ml, 4 N en dioxano) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h, luego se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se eliminó y se lavó con agua (1 x 5 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (1 x 5 ml), se basificaron con NaOH (5 N a pH~12), se extrajeron con DCM (3 x 5 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (*R*)-1-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-metilpiperazina que se llevó a cabo sin purificación adicional. MS(EI) para $C_{12}H_{17}FN_2O$, encontrado 225 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

- 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A137**)
- 1-(2-metoxifenil)piperazina (Intermedio **A154**)
- 2-(piperazin-1-il)benzonitrilo (Intermedio para **A118**)
- 1-(2,6-dimetilfenil)piperazina (Intermedio para **A119**)
- 2-(4-fluoro-2-metil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano (Intermedio para **A161**)
- (*S*)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metilpiperazina (Intermedio para **A162**)
- (*R*)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metilpiperazina (Intermedio para **A163**)
- 1-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperazina (Intermedio para **A173**)
- 1-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A174**)
- 1-(3-fluoro-2-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A175**)
- 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A176**)
- 1-(2-clorofenil)piperazina (Intermedio para **A198**)
- 1-(4-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A199**)
- 1-(3-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A201**)

1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperazina (Intermedio para **A202**)

1-(2-cloro-4-fluorofenil)piperazina (Intermedio para **A206**)

(S)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazina (Intermedio para **A194**)

(R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperazina (Intermedio para **A195**)

(2S,6R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2,6-dimetilpiperazina (Intermedio para **A197**)

(2R,6R)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2,6-dimetilpiperazina (Intermedio para **A200**)

Ensayos

Ensayo PD1-ss-Gluc inducido por Dox

Se transfectaron células Flp-In 293 T-Rex™ con plásmido pcDNATM5/FRT/TO insertado con cADN que codifica Gaussia luciferasa fusionada al extremo 3' del cADN que codifica la secuencia de señales PD1 más 10 aminoácidos (N-MQIPQAPWPVWAVLQLGWRPGWFLDSPDR-C) (SEQ ID NO: 1). Las células transfectadas se seleccionaron para la resistencia a los marcadores seleccionables, Higromicina y Blastidina, para crear una línea celular estable que contenía el inserto de cDNA PD1-ss+10aa/Gaussia Luciferasa cuya expresión se reguló bajo el sistema T-Rex™. El día antes del ensayo, las células se tripsinizaron y se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos. Al día siguiente, se añadieron diluciones de compuestos en DMSO/medios que contenían doxiciclina a los pozos y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. 24 horas después, se añadió sustrato de coelenterazina a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la potencia.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayo PD1-FL-Gluc inducido por Dox

Se transfectaron células Flp-In 293 T-Rex™ con plásmido pcDNATM5/FRT/TO insertado con un cDNA que codifica Firefly Luciferasa fusionada al extremo 3' del cDNA que codifica la longitud completa de PD1 (aminoácidos 1-288). Las células transfectadas se seleccionaron para la resistencia a los marcadores seleccionables Higromicina y Blastidina para crear una línea celular estable que contenía el inserto de cDNA PD1-FL/Luciferasa de luciérnaga cuya expresión se reguló bajo el sistema T-Rex™. El día antes del ensayo, las células se tripsinizaron y se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos. Al día siguiente, se añadieron diluciones de compuestos en DMSO/medios que contenían doxiciclina a los pozos y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. 24 horas después, se añadió sustrato de coelenterazina a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la potencia.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayo de TNF α -FL-Gluc inducido por Dox

Se transfectaron células Flp-In 293 T-Rex™ con el plásmido pcDNATM5/FRT/TO insertado con un cDNA que codifica la Gaussia luciferasa fusionada al extremo 3' del cDNA que codifica el TNF α de longitud completa (aminoácidos 1-233). Las células transfectadas se seleccionaron para la resistencia a los marcadores seleccionables Higromicina y Blastidina para crear una línea celular estable que contenía el inserto de ADNc de TNF α -FL/Gaussia Luciferasa cuya expresión se reguló bajo el sistema T-Rex™. El día antes del ensayo, las células se tripsinizaron y se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos. Al día siguiente, se añadieron diluciones de compuestos en DMSO/medios que contenían

doxiciclina a los pozos y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. 24 horas después, se añadió sustrato de coelenterazina a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la potencia.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayo de IL2-FL-Gluc inducido por Dox

Se transfectaron células Flp-In 293 T-Rex™ con el plásmido pcDNATM5/FRT/TO insertado con un cDNA que codifica la Luciferasa de Gaussia fusionada al extremo 3' del cDNA que codifica la IL-2 de longitud completa (aminoácidos 1-153). Las células transfectadas se seleccionaron para la resistencia a los marcadores seleccionables, Higromicina y Blastidina, para crear una línea celular estable que contenía el inserto de cDNA de IL-2-FL/Gaussia Luciferasa cuya expresión se reguló bajo el sistema T-Rex™. El día antes del ensayo, las células se tripsinizaron y se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos. Al día siguiente, se añadieron diluciones de compuestos en DMSO/medios que contenían doxiciclina a los pozos y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. 24 horas después, se añadió sustrato de coelenterazina a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la potencia.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayo de HER3-ss-Gluc inducido por Dox

Se transfectaron células Flp-In 293 T-Rex™ con plásmido pcDNATM5/FRT/TO insertado con cADN que codifica Gaussia luciferasa fusionada al

extremo 3' del cADN que codifica la secuencia señal de HER3 más 4 aminoácidos (N-MRANDALQVLGLLFLSLARGSEVG-C) (SEC ID NO: 2). Las células transfectadas se seleccionaron para la resistencia a los marcadores seleccionables Higromicina y Blastidina para crear una línea celular estable que contenía el inserto de cDNA HER3-ss+ 4aa/Gaussia luciferasa cuya expresión se reguló bajo el sistema T-Rex™. El día antes del ensayo, las células se tripsinizaron y se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos. Al día siguiente, se añadieron diluciones de compuestos en DMSO/medios que contenían doxiciclina a los pozos y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. 24 horas después, se añadió sustrato de coelenterazina a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la potencia.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Cuadro para actividad de HER3

No.	24hr Inducible Her3(ss+4) Gluc 293FRT/TO: Media IC50 (nM)	Dox	No.	24hr Inducible Her3(ss+4) Gluc 293FRT/TO: Media IC50 (nM)	Dox	No.	24hr Inducible Her3(ss+4) Gluc 293FRT/TO: Media IC50 (nM)	Dox
A122	110,63		A188	88.04		A201	211.04	
A120	31,42		A189	959,52		A202	129,54	
A137	10,85		A190	35,6		A203	34,13	
A151	276.03		A191	116,79		A204	134,41	
A177	10,86		A192	1709,12		A205	230.38	
A179	399,69		A193	50,85		A206	38,19	
A124	912,67		A194	303.25		A207	17,98	
A182	203,11		A195	381,8		A208	427,53	
A183	2145.26		A196	78,19		A209	497,91	
A184	155,56		A197	77,48		A210	342,58	
A185	85,5		A198	44.08		B22	57,77	
A107	44.21		A199	131,52				
A187	802,1		A200	29.08				

Ensayo de viabilidad celular H929

La línea celular de mieloma múltiple humano NCI-H929 se cultivó en medio RPMI avanzado 1640 (Gibco®) suplementado con suero bovino fetal al 6%, glutamina 2 mM y 1x penicilina/estreptomicina. El día del ensayo, las células se resuspendieron en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM y penicilina/estreptomicina 1x y se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos y se trataron con diluciones de compuestos en DMSO/medio. Las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 48 horas. Después de 48 horas, se agregó Celltiter-Glo® (Promega) a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la viabilidad celular.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayo de viabilidad celular U266

La línea celular humana de mieloma múltiple U266B1 se cultivó en medio RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM y 1x penicilina/estreptomicina. Las células se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos y se trataron con diluciones de compuestos en DMSO/medio. Las placas se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 48 horas. Después de 48 horas, se agregó Celltiter-Glo® (Promega) a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la viabilidad celular.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayos de estabilidad de microsoma *in vitro*

Se añadió fosfato de potasio (423 µL de una solución 0,1 M) a tubos de pozos profundos de 8 tiras seguidos de microsomas humanos, de ratón, de rata o de mono (25 µL de una solución de 20 mg/ml). Luego se colocaron los tubos en hielo y se añadió el artículo de prueba (2 µL de una solución 0,25 mM en DMSO). La mezcla se preincubó a 37°C durante 3 a 5 minutos (agitación a 150 rpm) y luego se inició la reacción agregando 50 µL de NADPH. Se recogió una parte alícuota de muestras (100 µL) a 0 y 30 minutos y se agregaron 200 µL de una mezcla de acetonitrilo que contiene IS (compuesto 914) para detener la reacción. Después de centrifugar durante 10 minutos a 4000 rpm, se inyectó una solución mixta de los 20 µL del sobrenadante (20 µL) más 100 µL de ACN/H₂O (1:1) para el análisis LC-MS/MS. La estabilidad del microsoma hepático se evalúa mediante el% restante del compuesto a los 30 minutos, que se calcula utilizando la siguiente ecuación: $[(AUC_{\text{AnalyteT=30}}/AUC_{\text{IS}})/(AUC_{\text{AnalyteT=0}}/AUC_{\text{IS}})] \times 100$.

Los resultados para los compuestos seleccionados proporcionados aquí

se muestran en el cuadro 1, a continuación. Para estructuras químicas que incluyen uno o más estereoisómeros, pero se ilustran sin indicar estereoquímica, los datos del ensayo se refieren a una mezcla de estereoisómeros.

Ensayo de secuencia de señales inducidas por Dox expresado de forma transitoria

Se transfectaron células Flp-In 293 T-Rex™ con 500 ng de plásmidos pcDNA™5/FRT/TO insertados con cADN que codifica Gaussia luciferasa fusionada al extremo 3' del cADN que codifica secuencias de señal diana más 10 aminoácidos. Las células transfectadas se incubaron durante la noche y luego las células se tripsinizaron y se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 384 pozos. Al día siguiente, se añadieron diluciones de compuestos en DMSO/medios que contenían doxiciclina a los pozos y se incubaron a 37°C, 5% de CO₂. 24 horas después, se añadió sustrato de coelenterazina a cada pozo y se cuantificó la señal de luciferasa utilizando Tecan Infinite M1000 Pro para la determinación de la potencia.

Objetivo	Secuencia de péptido señal	+10 Aminoácidos	A87	A137	A151
TNFR1	MGLSTVPDLLLPLVLL ELLVGIYPSGVIG (SEQ ID NO: 3)	LVPHLGDREK (SEQ ID NO: 4)	307	152	1625
TNFR2	MAPVAVWAALAVGLE LWAAHA (SEQ ID NO: 5)	LPAQVAFTPY (SEQ ID NO: 6)	564	186	2114
IL-17a	MTPGKTSLSLLLLLS LEAIVKA (SEQ ID NO: 7)	GITIPRNPGC (SEQ ID NO: 8)	447	216	1816
IL-17Ra	MGAARSPPSAVPGPL LGLLLLLLGVLPAGGA	LRLLDHRALV (SEQ ID NO: 10)	424	176	1862

Objetivo	Secuencia de péptido señal	+10 Aminoácidos	A87	A137	A151
	S (SEQ ID NO: 9)				
IL-23a	MLGSRAVMLLLLLPW TAQG (SEQ ID NO: 11)	RAVPGGSSPA (SEQ ID NO: 12)	567	223	1924
IL-12b (p40)	MCHQQLVISWFSLVFL ASPLVA (SEQ ID NO: 13)	IWELKKDVYV (SEQ ID NO: 14)	155	74	913
IL-23R	MNQVTIQWDAVIALYI LFSWCHG (SEQ ID NO: 15)	GITNINCSGH (SEQ ID NO: 16)	111	47	666
IL-6	MNSFSTSAFGPVAFS LGLLLVLPAAFPAP (SEQ ID NO: 17)	VPPGEDSKDV (SEQ ID NO: 18)	66	38	437
IL-6R	MLAVGCALLAALLAAP GAA (SEQ ID NO: 19)	LAPRRCPAQE (SEQ ID NO: 20)	78	48	445
GP130	MLTLQTWLVQALFIFL TTESTG (SEQ ID NO: 21)	ELLDP CGYIS (SEQ ID NO: 22)	201	161	969
IL-1R1	MKVLLRLICFIALLISS (SEQ ID NO: 23)	LEADKCKERE (SEQ ID NO: 24)	374	282	1474
IL-1R2	MLRLYVLVMGVSA (SEQ ID NO: 25)	FTLQPAAHTG (SEQ ID NO: 26)	23	17	168
IL-1Ra (isoforma)	MEICRGLRSHLITLLLF LFHSETIC	RPSGRKSSKM (SEQ ID NO: 28)	111	47	666

Objetivo	Secuencia de péptido señal	+10 Aminoácidos	A87	A137	A151
1)	(SEQ ID NO: 27)				
IL-2Ra (CD25)	MDSYLLMWGLLTFIM VPGCQA (SEQ ID NO: 29)	ELCDDDPPEI (SEQ ID NO: 30)	159	55	876
IFN-a1	MASPFALLMVLVVLSC KSSCSLG (SEQ ID NO: 31)	CDLPETHSLD (SEQ ID NO: 32)	128	57	820
IFN-a2	MALTFALLVALLVLSC KSSCSVG (SEQ ID NO: 33)	CDLPQTHSLG (SEQ ID NO: 34)	51	44	404
IFN-a4	MALSFSLLMAVLVLSY KSICSLG (SEQ ID NO: 35)	CDLPQTHSLG (SEQ ID NO: 36)	221	89	1129
IFN-b	MTNKCLLQIALLLCFS TTALS (SEQ ID NO: 37)	MSYNLLGFLQ (SEQ ID NO: 38)	818	288	4305
IFNAR1	MMVVLLGATTLLVLVAV APWVLSAAAGG (SEQ ID NO: 39)	KNLKSPQKVE (SEQ ID NO: 40)	14	6	145
IFNAR2	MLLSQNAFIFRSLNLV LMVYISLVFG (SEQ ID NO: 41)	ISYDSPDYTD (SEQ ID NO: 42)	133	42	778
CTLA-4	MACLGFQRHKAQLNL ATRTWPCTLLFFLLFIP VFC (SEQ ID NO: 43)	KAMHVAQPAV (SEQ ID NO: 44)	259	112	1145

Objetivo	Secuencia de péptido señal	+10 Aminoácidos	A87	A137	A151
PD-L1	MRIFAVFIFMTYWHLL NA (SEQ ID NO: 45)	FTVTVPKDLY (SEQ ID NO: 46)	56	19	366
LAG3	MWEAQFLGLLFLQPL WVAPVKPLQPGAE (SEQ ID NO: 47)	VPVWVAQEGA (SEQ ID NO: 48)	75	48	464
TIM3	MFSHLPFDCVLLLLLL LLTRS (SEQ ID NO: 49)	SEVEYRAEVG (SEQ ID NO: 50)	282	132	1354
TIGIT	MRWCLLLIWAQGLRQ APLASG (SEQ ID NO: 51)	MMTGTIETT (SEQ ID NO: 52)	162	79	737
CD96	MEKKWKYCAVYYIIQI HFVKG (SEQ ID NO: 53)	VWEKTVNTEE (SEQ ID NO: 54)	12	7	107
VISTA	MGVPTALEAGSWRW GSLLFALFLAASLGPV AA (SEQ ID NO: 55)	FKVATPYSLY (SEQ ID NO: 56)	211	150	911
B7H3	MLRRRGSPGMGVHV GAALGALWFCLTGA (SEQ ID NO: 57)	LEVQVPEDPV (SEQ ID NO: 58)	27	9	201
CD73	MCPRAARAPATLLLL GAVLWPAAGA (SEQ ID NO: 59)	WELTILHTND (SEQ ID NO: 60)	58	44	375
PDGFRa	MGTSHPAFLVLGCLLT	QLSLPSILPN	90	37	565

Objetivo	Secuencia de péptido señal	+10 Aminoácidos	A87	A137	A151
	GLSLILC (SEQ ID NO: 61)	(SEQ ID NO: 62)			
VGFR2	MQSKVLLAVALWLCV ETRA (SEQ ID NO: 63)	ASVGLPSVSL (SEQ ID NO: 64)	684	213	2591
IL-7R	MTILGTTFGMVFSLLQ VVSG (SEQ ID NO: 65)	ESGYAQNGDL (SEQ ID NO: 66)	58	16	392
EGFR	MRPSGTAGAALLALLA ALCPASRA (SEQ ID NO: 67)	LEEKKVCQGT (SEQ ID NO: 68)	60	47	412
HER3	MRANDALQVLGLLFSL ARG (SEQ ID NO: 69)	SEVGNSQAVC (SEQ ID NO: 70)	89	57	522
VEGF	MNFLLSWVHWSLALL LYLHHAKWSQA (SEQ ID NO: 71)	APMAEGGGQN (SEQ ID NO: 72)	111	51	645
TACE (ADAM17)	MRQSLLFLTSVVPFVL A (SEQ ID NO: 73)	PRPPDDPGFG (SEQ ID NO: 74)	66	40	391
ADAM10	MVLLRVLILLLSWAAG MGG (SEQ ID NO: 75)	QYGNPLNKYI (SEQ ID NO: 76)	231	127	849

Ensayo de citocinas de células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

Las PBMC humanas se aislaron recientemente de colecciones de sangre total de 3 donantes normales utilizando centrifugación en gradiente de densidad seguida de lisis de glóbulos rojos. Las PBMC de cada donante se analizaron por separado. Las células se suspendieron en medio RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 5%, L-glutamina 2 mM, HEPES 10 mM y penicilina/estreptomicina 1X. Las PBMC se sembraron a 200,000 células/pozo en placas de fondo redondo de 96 pozos sin estimulación o con estimulación con lipopolisacárido (LPS, 1 µg/ml) o anticuerpos contra CD3 humano (unido a la placa, 2 µg/ml) y CD28 humano (soluble, 2 µg/ml). Se agregaron simultáneamente diluciones en serie del compuesto en DMSO/medio y se incubaron PBMC a 37°C, 5% de CO₂ durante 24 horas. Después de 24 horas, las placas se centrifugaron y la mitad del volumen del sobrenadante se eliminó para el análisis de citocinas mediante inmunoensayo electroquímico (U-PLEX® Biomarker Multiplex, Meso Scale Discovery). Para el análisis de viabilidad, se agregó CellTiter-Glo® (Promega) al material restante en cada pozo y se cuantificó mediante un lector de placas luminiscentes.

	A87	A137	A133	A177
Media IC50 (nM) [Condición de estimulación]				
GM-CSF [Anti-CD3/CD28]	165	25	404	19
IFNγ [Anti-CD3/CD28]	152	21	234	19
IL-1β [LPS]	>25000	>25000	>25000	>25000
IL-2 [Anti-CD3/CD28]	31	8	197	10
IL-6 [LPS]	61	12	193	24
IL-23 [LPS]	200	79	1054	54
TNFα [Anti-CD3/CD28]	82	17	216	13
CellTiter-Glo Viabilidad [Sin estimulación]	>25000	>25000	>25000	>25000

Estudio de eficacia: Efecto del compuesto **A87** sobre el crecimiento del tumor y el peso corporal en un modelo B16F10 compartimentado con la terapia anti-PD-1.

Se inyectaron ratones C57BL/6 hembras (7-8 semanas de edad) en el flanco por vía subcutánea con 5×10^6 células B16F10 en 0,1 ml en el día 0. En el día 3, se administró el compuesto **A87** en 10% de ETOH/10% de Kolliphor EL IV 30 mg/kg QW, IV 10 mg/kg D1D2, o IP 15 mg/kg QOD. El tratamiento con anticuerpo anti-PD1 (RMP1-14 de Bioxcell, 200 μ g) se administró i.p. en un horario de dosis QODx3. El tamaño del tumor se monitorizó con un calibrador digital (Fowler) cada 2–3 d hasta alcanzar un tamaño de 1,5-2,0 cm y se expresó como volumen (longitud $\times$ ancho $\times$ altura). B16F10, una línea de melanoma, se obtuvo de ATCC. Los ratones C57/BL6 se adquirieron en los laboratorios Charles Rivers.

CUADRO 1

Actividades de los compuestos

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A1	1026,3	1396,1	I.A.	1170,58	I.A.	I.A.	0,21 0,12 0,18 0,18
A2	344,75	807,39	I.A.		10141	I.A.	0,09 0,59 0,09 0,04
A3	241,49	637,58	11412		5080,51	I.A.	0,09 0,37 0,83 0,25
A4	93,87	310,79	3763,69		1220,45	I.A.	0,56 1,17 1,17 0,25
A5	651,38		I.A.		8429,37	I.A.	0,27 0,24 0,31 0,24

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A6	4747,33		I.A.		24073,2	I.A.	0,12 0,17 0,44 0,53
A7	2314,7		I.A.		22428,6	I.A.	0,17 0,23 0,99 0,29
A8	2681,93		I.A.		I.A.	I.A.	0,17 0,61 0,19 0,09
A9	1106,83		I.A.		I.A.	I.A.	0,34 0,14 0,66 0,09
A10	123,42		4687,09		2863,07	I.A.	0,2 8,85 0,14 0,77
A11	365,31	865,78	I.A.	623,7	I.A.	I.A.	0,18 0,17 0,08 0,21
A12	857,59		I.A.		I.A.	I.A.	0,1

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							0,07 0,22 0,11
A13	25,01		1471,73		987,14	I.A.	0,04 0,1 0,1 0,65
A14	640,11	1234,0 3	I.A.	1163,27	I.A.	I.A.	5,39 1,13 1,4 0,08
A15	95,1		3063,1		2955,87	14604,7	0,29 0,061 0,13 0,07
A16	108,07		6341,65		4977,83	I.A.	2,09 2,62 41,1 0,11
A17	942,97		I.A.		I.A.	I.A.	0,41 1,06 0,36 0,49
A18	I.A.		I.A.		I.A.	15473,2	0,05 0,11

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							0,05 0,04
A19	325,83		I.A.		I.A.	21895,5	0,24 0,1 0,08 0,05
A20	206,77		I.A.		12798,2	I.A.	0,07 0,19 0,06 0,05
A21	184,02		10002,6		8288,81	I.A.	1,77 0,62 0,11 0,14
A22	155,66	404,42	6377,93	370,18	6673,8	I.A.	0,12 0,4 0,11 0,16
A23	758,88		I.A.		I.A.	I.A.	0,17 0,13 0,03 0,04
A24	I.A.		I.A.		I.A.	I.A.	0,13 0,04 0,03

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							0,03
A25	435,17		I.A.		I.A.	I.A.	0,32 4,16 0,2 0,12
A26	224,49		I.A.		16068,5	I.A.	3,4 1,84 0,13 6,65
A27	492,55		I.A.		I.A.	I.A.	2,15 0,98 2,07 2,52
A28	5251,1 1		I.A.		10426	I.A.	0,06 0,14 0,06 --
A29	241,1	591,29	I.A.	446,59	I.A.	I.A.	32,4 43,3 19,5 39,6
A30	792,84		I.A.		I.A.	I.A.	0,35 0,28 0,03 0,12

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A31	619,25		I.A.		I.A.	I.A.	0,25 0,09 0,03 0,05
A32	I.A.		I.A.		I.A.	I.A.	0,51 0,27 0,09 0,06
A33	I.A.		I.A.		I.A.	I.A.	0,08 0,13 0,07 0,05
A34	I.A.		I.A.		I.A.	I.A.	0,24 0,12 0,09 0,03
A35	83,03	243,99	> 11897,98		I.A.	I.A.	20,9 30 13,6 24,8
A36	118,49	319,35	> 21809,41	300,59	> 15385,93	I.A.	1,85 0,94 1,54 6,69
A37	202,16		I.A.		I.A.	I.A.	6,03

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							13,5 5,69 8,26
A38	75,12		5490,99		> 11844,59	I.A.	12,6 24,2 9,04 11,4
A39	761,18		I.A.		I.A.	10421,2	0,26 6 0,11 0,05
A40	308,26		> 15070,18		I.A.	I.A.	0,19 0,12 0,04 0,04
A41	17532, 8		I.A.		I.A.	I.A.	0,2 0,14 0,1 0,08
A42	696,43		I.A.		I.A.	I.A.	0,79 7,69 0,81 2,65
A43	46,87	160,55	1208,05	132,63	2974,53	I.A.	20,1 22,3

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							12 15,4
A44	132,1		12652,5		I.A.	I.A.	43,8 54 38 47,6
A46	50,13		1758,33		3336,62	I.A.	3,63 4,46 1,44 6,12
A47	258,84		I.A.		I.A.	I.A.	5,68 10,7 1,68 12,6
A48	991,35		I.A.		I.A.	I.A.	0,07 0,4 0,1 0,19
A49	407,05		I.A.		I.A.	I.A.	11,8 16,4 9,36 3,5
A50	22,21	74,12	660,73	56,97	1007,74	6536,29	70,1 3,6 0,79

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							1,32
A51	61,36		3068,97		6153,41	I.A.	28 34,7 23,6 26,7
A52	45,56		1035,16		2105,88	I.A.	29,3 40,1 38,3 31
A53	35,33		1014,07		1717,71	> 10260,36	39,2 50,5 39 38
A54	26,51		952,37		1907,23	I.A.	34,6 42,4 30,5 33,8
A55	1540,3 9		I.A.		I.A.	I.A.	1,18 0,97 0,34 4,87
A56	32,76		1255,87		1634,05	I.A.	53,2 57,3 42,6 44,5

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A57	73,41		7807,65		I.A.	I.A.	60,2 84 28,5 31,9
A58	72,14		8500,05		I.A.	I.A.	72,8 66,7 53,1 31,6
A59	24,23		615,54		1442,63	I.A.	3,73 3,9 1,94 1,89
A60	18,54		886,17		1483,8	I.A.	60,8 50,3 38,7 46,7
A61	955,94		I.A.		I.A.	I.A.	17,9 19,6 8,96 13,3
A63	43,65		1873,85		7433,97	I.A.	85,2 88,2 84,4 76,4
A64	74,98		3293,48		6402,59	I.A.	53,1

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							63,1 48 53,3
A65	153,77		8715,63		I.A.	I.A.	73,4 78 57,8 53,1
A66	187,59		3495,74		9211	I.A.	0,02 0,39 0,35 0,13
A67	40,77		937,29		2398,75	I.A.	28 45,4 27,6 33,2
A68	156,12		6440,61		I.A.	I.A.	55,1 57,1 57,1 50,5
A69	136,39		I.A.		I.A.	I.A.	64,6 74,3 58,2 63
A70	46,08		1301,94		3023,7	I.A.	3,14 6,75

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							3,26 1,36
A71	63,32		2014,74		7724,78	I.A.	11,5 17,2 6,75 5,55
A72	96,18		6972,14		10286,3	I.A.	43,3 54,6 53,2 62,5
A73	37,27		1861,53		3471,61	I.A.	16,3 71,5 25,4 18,2
A74	77,38	257,97	I.A.	248,26	I.A.	I.A.	53,7 55,7 60,6 56,3
A75	104,41	255,94	3782,3	233,05	3029,96	I.A.	2,75 7,54 0,28 3,08
A76	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	28,6 33,9 35,7

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							53,1
A77	95,05	338	5544,21	359,68	4012,61	I.A.	37,3 32,5 20,8 30,1
A78	359,83		I.A.		I.A.	I.A.	0,15 0,25 0,11 0,2
A79	408,23		I.A.		I.A.	I.A.	10,6 0,1 0,06 0,16
A80	272,95		I.A.		I.A.	I.A.	13,4 14,1 2,56 10,8
A81	476,93		I.A.		I.A.	I.A.	0,12 0,12 0,03 0,2
A82	30,52		1547,55		2298,14	I.A.	0,08 0,16 0,23 0,3

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A83	28,17		961,05		959,61	I.A.	23,4 47,6 34,9 39,3
A84	175,94		I.A.		I.A.	I.A.	68,3 67,3 65,8 60,6
A85	87,46		I.A.		I.A.	I.A.	52,2 64,9 42,9 25,6
A86		428,72	I.A.	394,88	5625,91	I.A.	34,1 39,9 29,2 41,3
A87	19,15		492,19	50,23	223,57	I.A.	49,6 43,6 32,7 39,7
A88	4330,5 4		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	15,9 15,2 1,33 11,7
A89	82,05		1208,13	186,53	1751,25	I.A.	17,1

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							22,2 13,5 18,5
A90	207,02		2413,57	493,18	3786,86	I.A.	28,2 20,2 14,1 20,1
A91	193,42		2459,27	376,81	3011,92	14653,1	25,4 21,6 21,8 23,7
A92	304,02		I.A.	518,65	I.A.	I.A.	40,8 51,8 40,4 44,3
A93	670,27		I.A.	911,37	10427,9	I.A.	0,4 0,51 0,18 0,84
A94	36,37		550,17	78,29	800,16	I.A.	45,7 45,5 30,3 42,1
A95	198,02		4897,04	390,92	6711,7	I.A.	54,2

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							43,1 46,1 43,9
A96	121,85		1847,65	231,78	5104,13	I.A.	37,6 41,9 32,8 40,5
A97	41,78		565,68	87,04	725,76	I.A.	77,7 71,4 66,1 71,1
A98	201,79		7335,28	351,2	I.A.	I.A.	55,2 32,8 26,9 57,5
A99	115,58		3535,19	349,8	I.A.	I.A.	60,8 50,8 37 41,9
A100	1150,9 3		I.A.	1560,04	I.A.	I.A.	0,1 2,18 0,04 0,22
A101	220,23		3425,89	564,3	I.A.	I.A.	20,8 25,4

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGluc 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							18,8 30,2
A102	33,39		477,31	90,53	558,29	I.A.	86,6 101,9 70 62,3
A103	445,68		I.A.	698,23	I.A.	I.A.	42,2 36,5 38,5 31,6
A106	52,35		1118,61	126,18	902,63	I.A.	8,81 18,9 30,7 7,18
A107	26,11		609,25	72,97	1176,64	I.A.	16,1 19,3 25,0 83,9
A108	29,58		546,31	68,29	420,52	I.A.	0,62 2,05 0,88 1,06
A118	67,79		2093,86	172,7	5345,11	I.A.	22,1 18,3 14,7

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							14,2
A119	52,34		1077,79	170,3	7675,81	I.A.	50,8 66,1 53,9 71,7
A120	15,58		238,67	27,34	672,16	I.A.	19,2 28,5 16,3 4,78
A122	51,93		885,26	134,57	2420,21	I.A.	36,4 0,17 0,15 0,38
A123	13,98		424,92	45,93	834,51	I.A.	6,13 7,41 3,47 5,02
A124	606,76		I.A.	802,05	I.A.	I.A.	1,01 1,25 1,91 18,9
A125	829,42		11524,98	1090,55	I.A.	I.A.	0,14 0,37 8,67 0,2

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A131	145,44		2403,07	426,19	4744,68	I.A.	101 73,9 70,2 84,5
A133	36,84		748,55	134,51	5121,95	I.A.	82,2 87,3 67,3 71,3
A134	11,04		309,22	27,28	540,66	I.A.	27,9 41,3 9,76 31,9
A135	21,58		625,08	48,58	1239,26	I.A.	26,1 56,3 39,2 9,36
A136	26,46		543,65	101,39	1726,93	I.A.	14,3 26,6 23,2 65,3
A137	8,30		191,24	21,45	281,93	I.A.	28 31,6 14,2 48,8
A138	73,91		947,28	156,27	2396,92	I.A.	13,2

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							17,1 12,5 8,84
A140	491,56		3009,42	808,08	I.A.	I.A.	3,68 0,56 1,56 0,41
A141	431,02		4235,2	862,9	9106,16	I.A.	0,48 1,14 0,66 0,26
A142	38,25		741,05	67,02	1446,85	I.A.	16 22,6 3,89 11,8
A147	4122,8 9		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	0,74 1,16 0,99 2,76
A148	925,61		I.A.	1117,32	I.A.	I.A.	1,59 1,29 0,67 0,52
A149	I.A.		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	0,83 0,47

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							0,96 0,44
A150	30,29		467,79	41,34	2000,66	I.A.	1,38 2,02 2,2 4,6
A151	152,57		1216,54	305,64	2711,98	I.A.	4,55 4,2 3,98 4,28
A152	81,5		1028,9	173,82	2171,97	I.A.	5,06 3,6 3,22 3,69
A153	1293,9 8		I.A.	1255,35	I.A.	I.A.	0,87 6,23 1,26 2,57
A154	14,94		504,45	58,66	749,43	I.A.	17,5 12,3 10,2 7,33
A155	1350,0 5			3484,03	7795,99	I.A.	16,8 38,8 4,86

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							17,8
A156	92,46		1825,18	206,72	3707,48	I.A.	75,6 82,1 80,6 81,3
A157	23,33		584,47	77,41	858,16	I.A.	23,3 32,2 27,3 21,1
A160	152,83		10687,02	452,72	I.A.	I.A.	61,3 51,1 46,1 71,8
A161	577,46		I.A.	725,52	I.A.	I.A.	26,5 27,3 16,7 20,2
A162	101,25		6263,53	200,98	I.A.	I.A.	62,5 69,6 60,3 70,5
A163	55,56		1928,36	81,21	13622,1	I.A.	72,8 54,9 57,5 64,2

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGluc 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A164	454,69		I.A.	974,47	I.A.	I.A.	69,0 57,9 40,9 64,8
A165	131,14		1857,05	293,51	4086,76	I.A.	14,9 11,9 12,8 2,23
A166	16,68		278,28	30,25	547,83	I.A.	26,4 31,3 18,7 14,0
A167	200,61		2656,44	412,45	6495,51	I.A.	18,3 9,19 73 5,68
A168	1491,9 8		I.A.	1144,17	I.A.	I.A.	42 42,1 73 25,7
A169	81,52		1048,04	192,27	3272,71	I.A.	22,5 13,1 4,23 34,7
A170	56,13		797,63	133,66	1775,44	I.A.	3,65

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							10,8 1,37 7,2
A171	I.A.		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	0,91 0,90 0,26 0,60
A172	29,18		436,2	66,4	1750,08	I.A.	3,65 2,23 2,63 3,46
A173	78,83		5638,24	248,3	I.A.	I.A.	49,2 53,8 55,9 56,1
A174	15,79		565,56	53,31	1861,24	I.A.	36,9 44,4 28,4 41,7
A175	9,35		393,21	40,35	1436,98	I.A.	6,73 6,28 2,27 4,26
A176	17,11		631,2	62,1	3109,99	I.A.	32,4 23,0

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							15,2 31,9
A177	4,95		154,54	12,57	179,88	I.A.	11,6 14,5 2,8 13,7
A178	134,76		4820,51	255,26	I.A.	I.A.	22,8 29,2 25,8 24,0
A179	269,79		3249,91	72,57	11347,74	I.A.	0,5 0,18 0,26 0,04
A180	2742,0 3		I.A.	13843,24	20179,62	I.A.	0,44 1,97 0,08 0,80
A181	38,69		983,85	122,41	1479,93	I.A.	17,1 22,0 27,9 23,3
A182	78,84		1957,98	255,55	I.A.	I.A.	61,7 41,9 41,5

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							53,7
A183	1443,5 5			2524,48	6116,1	I.A.	7,39 3,17 0,75 10,1
A184	100,13		1079,53	232,68	6916,08	I.A.	5,64 7,47 1,23 2,56
A185	43,18		573,1	85,38	1468,19	I.A.	30,1 37,8 10,0 21,8
A187	427,09		6171,01	1087,5	3866,88	I.A.	0,03 0,07 0,15 0,05
A188	38,94		714,46	99,28	1555,52	I.A.	4,48 27,8 12,4 27
A189	512,4		8138,23	1358,47	10609,19	I.A.	0,14 0,07 0,01 0,06

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A190	16,23		294,54	45,7	867,11	I.A.	69,3 85,3 71,6 74,1
A191	57,62		1095,62	144,64	6734,93	I.A.	55,3 65,0 68,3 48,6
A192	1153,5 4		I.A.	2332,92	9362,89	I.A.	0,18 0,08 0,10 0,02
A193	23,8		748,16	81,77	6806,9	I.A.	10,1 11,3 7,72 34,2
A194	261,32		I.A.	401,51	I.A.	I.A.	68,5 59,2 65,0 63,6
A195	210,96		11201,43	668,05	I.A.	I.A.	58,5 63,3 32,8 53,6
A196	30,96		1474,7	104,78	I.A.	I.A.	

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
A197	34,25		666,07	95,53	4125,97	I.A.	65,4 76,6 92,8 70,7
A198	18,54		372,95	53,28	1170,31	I.A.	68,2 61,4 65,1 39,2
A199	80,8		1420,53	162,14	I.A.	I.A.	23,7 28,3 25,5 8,0
A200	11,23		284,85	27,87	435,72	I.A.	71,9 83,1 73,9 78,1
A201	117,7		7086,36	282,88	I.A.	I.A.	39,1 35,4 26,5 32,8
A202	56,59		2052,14	175,52	2914,63	I.A.	55,0 50,8 38,3 13,3
A203	14,76		434,38	30,44	396,26	I.A.	80,3

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							78,7 77,9 83,4
A204	58,42		981,88	157,89	1487,11	I.A.	62,6 58,3 49,7 48,4
A205	128,76		1806,9	305,32	2362,23	I.A.	38,9 38,7 31,7 37,2
A206	17,37		395,41	38,95	657,05	I.A.	84,3 80,5 65 54,7
A207	7,93		221,47	10,6	105,74	I.A.	84,3 98,8 63,0 62,7
A208	343		I.A.	615,95	I.A.	I.A.	51,8 68,9 37,5 23,3
A209	326,73		I.A.	672,98	I.A.	I.A.	31,8 44,7

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/T O: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							45,7 22,6
A210	202,76		I.A.	446,86	I.A.	I.A.	76,0 54,6 55,4 47,4
B1	423,7		I.A.		I.A.	I.A.	0,02 0,01 0,02 0,04
B2	1721,9 9		I.A.		I.A.	I.A.	0,55 1,46 0,23 0,35
B3	7382,2 7		I.A.		9441,64	12597,4	0,15 0,1 0,08 0,26
B4	I.A.		I.A.		I.A.	16627,8	2,21 2,79 1,7 12,1
B5	1497,9 9		I.A.		I.A.	I.A.	0,24 7,08 0,21

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							0,54
B6	416,05		I.A.		I.A.	I.A.	81,8 13,2 4,57 7,66
B7	6900,19		24323		6858,59	7481,69	1,47 0,58 0,04 0,03
B8	I.A.		I.A.		I.A.	I.A.	17,1 23,8 15,5 22,1
B9	3642,93		I.A.		I.A.	I.A.	0,36 3,74 0,26 0,49
B10	16476,4		I.A.	6923,68	I.A.	I.A.	
B11	I.A.		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	
B12	5655,74		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	
B16	449,25		13885	825,91	I.A.	I.A.	58,4 72,3 44,7

No.	24hr Dox Inducible PD1ssGlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible PD1FLFlu c 293FRT/TO: IC50 Media (nM)	24hr Dox Inducible TNFaFLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	24hr Dox Inducible IL2FLGlu c 293FRT/TO: IC50 media (nM)	48hr H929 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	48hr U266 Viabilidad Celltiter-Glo: EC50 media (nM)	Estabilidad de cromosoma de hígado- % izquierdo después de 30min p/ NADPH (%) Ratón Rata Mono Humano
							55,2
B19	220,99		15364,2		I.A.	I.A.	13,5 15,7 0,98 9,46
B20	794,07		I.A.		I.A.	I.A.	3,41 11,1 1,73 5,43
B21	3951,7 7		I.A.	I.A.	I.A.	I.A.	0,16 0,06 0,03 0,17
B22	31,31		519,36	80,48	1648,2	I.A.	8,31 10,1 1,77 1,77

*I A. medios y IC50 o EC50 de más de 25 µM