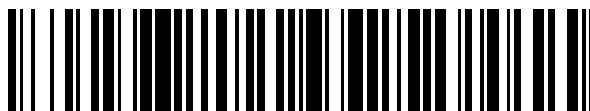


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 954**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497	(2006.01)	C07D 319/18	(2006.01)
A61K 31/5513	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
C07D 215/36	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 215/40	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 407/12	(2006.01)
C07D 241/20	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 243/08	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 271/12	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 277/64	(2006.01)	C07D 295/192	(2006.01)
C07D 277/68	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2010 PCT/US2010/040486**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11002817**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2010 E 10794668 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2448582**

54 Título: **Derivados de quinolina-8-sulfonamida que tienen una actividad anticancerosa**

30 Prioridad:

05.01.2010 US 292360 P
29.06.2009 US 221430 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2017

73 Titular/es:

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
38 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

SAUNDERS, JEFFREY, O.;
SALITURO, FRANCESCO, G. y
YAN, SHUNQI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 632 954 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolina-8-sulfonamida que tienen una actividad anticancerosa

Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica la prioridad de U.S.S.N. 61/221.430, presentada el 29 de junio de 2009 y U.S.S.N. 61/292.360, presentada el 5 de enero de 2010.

Antecedentes de la invención

Las células cancerosas dependen principalmente de la glucólisis para generar energía celular e intermedios bioquímicos para la biosíntesis de lípidos y nucleótidos, mientras que la mayoría de las células "normales" en tejidos adultos utilizan la respiración aeróbica. Esta diferencia fundamental en el metabolismo celular entre las células cancerosas y las células normales, denominado efecto Warburg, ha sido explotada con fines de diagnóstico, pero aún no ha sido explotada para beneficio terapéutico.

La piruvato cinasa (PK) es una enzima metabólica que convierte fosfoenolpiruvato en piruvato durante la glucólisis. Existen cuatro isoformas de PK en los mamíferos: las isoformas L y R se expresan en hígado y los glóbulos rojos, la isoforma M1 se expresa en la mayoría de tejidos adultos, y la isoforma M2 es una variante de corte y empalme de M1 expresada durante el desarrollo embrionario. Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma embrionaria de M2. Una diferencia bien conocida entre las isoformas M1 y M2 de PK es que M2 es una enzima de baja actividad que depende de la activación alostérica por el intermedio glicolítico aguas arriba, fructosa-1,6-bisfosfato (FBP), mientras que M1 es una enzima constitutivamente activa.

Todas las células tumorales expresan exclusivamente la isoforma embrionaria de M2 de piruvato cinasa, lo que sugiere que PKM2 es una diana potencial para la terapia contra el cáncer. PKM2 también se expresa en tejido adiposo y linfocitos T activados. Por lo tanto, la modulación (por ejemplo, inhibición o activación) de PKM2 puede ser eficaz en el tratamiento de, por ejemplo, obesidad, diabetes, enfermedades autoinmunes y enfermedades dependientes de la proliferación, por ejemplo, hiperplasia prostática benigna (BPH). Los inhibidores actuales de la piruvato cinasa no son selectivos, lo que hace difícil el tratamiento de la enfermedad relacionada con la función de piruvato cinasa.

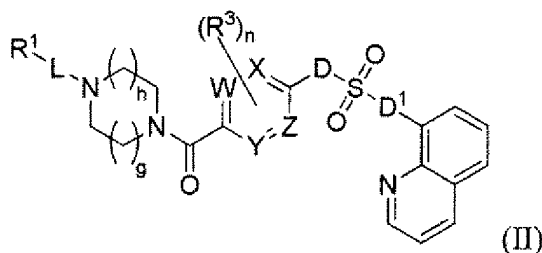
Además, la unión del péptido fosfotirosina a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 desde una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la conformación activa conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar intermedios bioquímicos de la glucólisis a la biosíntesis de nucleótidos y lípidos. Por lo tanto, la activación de PKM2 (es decir, activadores de PKM2) también puede inhibir el crecimiento y la proliferación de células cancerosas, células inmunes activadas y células de grasa.

Existe una necesidad continua de nuevos tratamientos de enfermedades tales como cáncer, diabetes, obesidad, afecciones autoinmunes, enfermedades dependientes de la proliferación (por ejemplo, BPH) y otras enfermedades relacionadas con la función de piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2). Los derivados de pirazina y su uso como inhibidores de PI3K se describen en el documento WO 2007/023186.

Compendio de la invención

Se describen en el presente documento compuestos que modulan la piruvato cinasa M2 (PKM2) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo, compuestos que activan PKM2. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en la presente invención y el uso de dichas composiciones en métodos de tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la función de piruvato cinasa (por ejemplo, función PKM2), incluyendo, por ejemplo, cáncer, diabetes, obesidad, trastornos autoinmunes, e hiperplasia prostática benigna (BPH).

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N; D y D1 se seleccionan independientemente

entre un enlace o NR^b;

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

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

5 cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

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

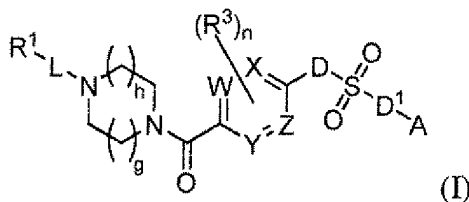
n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

15 h es 1; y

g es 1.

Se describe además una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I):



20 en donde:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)- (en donde el punto de la unión a R¹ está en el lado izquierdo);

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

30 cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

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

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2.

Se describe además un método para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno como se describe (por ejemplo, tratamiento) en el presente documento que comprende administrar un compuesto proporcionado en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

5 Se describe además un método para modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) el nivel de actividad de PKM2 y/o glucólisis (por ejemplo, modular la capacidad endógena de una célula en el paciente para reducir PKM2) en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al paciente que lo necesite, modulando así (por ejemplo, aumentando o disminuyendo) el nivel de actividad de PKM2 y/o glucólisis en el paciente.

10 En algunas realizaciones, se usa un compuesto o una composición descrita en el presente documento para mantener PKM2 en su conformación activa o activar la actividad de piruvato cinasa en células de proliferación como medio para desviar metabolitos de glucosa en procesos catabólicos en lugar de anabólicos en el paciente.

15 Se describe también un método para inhibir la proliferación celular en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al paciente que lo necesite, inhibiendo de este modo la proliferación celular en el paciente. Por ejemplo, este método puede inhibir el crecimiento de una célula transformada, por ejemplo, una célula cancerosa, o generalmente inhibir el crecimiento en una célula dependiente de PKM2 que experimenta glucólisis aeróbica.

20 Se describe adicionalmente un método para tratar a un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno asociado a la función de PKM2 en un paciente que lo necesite. El método comprende la etapa de administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento al paciente que lo necesite, tratando, previniendo o mejorando de este modo la enfermedad o trastorno en el paciente. En ciertas realizaciones, el modulador se proporciona en una composición farmacéutica. En cierta realización, el método incluye identificar o seleccionar un paciente que se beneficiará de la modulación (por ejemplo, activación) de PKM2. Por ejemplo, el paciente puede ser identificado en base al nivel de actividad de PKM2 en una célula del paciente para el tratamiento del cáncer asociado con la función de PKM2. En otra realización, el paciente seleccionado es un paciente que padece o es susceptible a un trastorno o enfermedad identificado en el presente documento, por ejemplo, un trastorno caracterizado por el crecimiento o proliferación celular no deseado, por ejemplo, cáncer, obesidad, diabetes, aterosclerosis, reestenosis, y enfermedades autoinmunes.

30 En otra realización, el compuesto descrito en el presente documento se administra a una dosis y frecuencia suficientes para aumentar la producción de lactato o la fosforilación oxidativa.

Breve descripción de las figuras

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

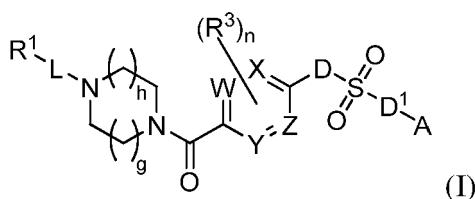
Descripción detallada

35 Los detalles de construcción y la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos no pretenden ser limitativos. Las realizaciones se pueden practicar o realizar de diversas maneras. Asimismo, la fraseología y la terminología utilizadas en el presente documento son con fines de descripción y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variantes de los mismos en el presente documento, pretende incluir los artículos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como artículos adicionales.

40 Compuestos

Se describen en el presente documentos compuestos y composiciones que modulan PKM2, por ejemplo, activan PKM2. Los compuestos que modulan PKM2, por ejemplo, activan PKM2, pueden usarse para tratar trastornos tales como trastornos neoplásicos (por ejemplo, cáncer) o trastornos relacionados con la grasa (por ejemplo, obesidad).

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



en donde:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 5 L es un enlace, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-, -OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -NR^bC(S)-, o -NR^bC(O)- (en donde el punto de la unión a R¹ está en el lado izquierdo);

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

- 10 cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a, o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

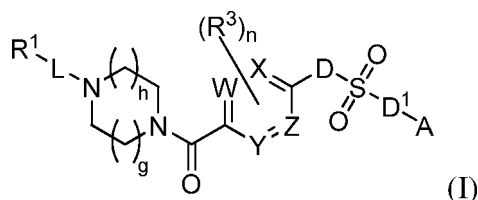
- 15 cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquinilo, nitro, ciano, hidroxilo, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -SR^a, -NR^aR^b y -OR^a, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

- 20 h es 0, 1, 2; y

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



en donde:

- 25 W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b;

A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

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

- 30 R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a o dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclo opcionalmente sustituido; cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

- 35 cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

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

- 40 n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3; h es 0, 1, 2; y

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

En algunas realizaciones, g es 1. En algunas realizaciones, g es 2.

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

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

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

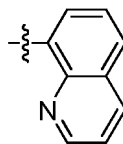
En algunas realizaciones, W, X e Y son CH y Z es N.

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

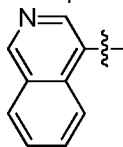
15 En algunas realizaciones, D es NR^b y D¹ es un enlace. En algunas realizaciones, D es un enlace y D¹ es NR^b. En algunas realizaciones, tanto D como D¹ son NR^b. En algunas realizaciones, R^b es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R^b es hidrógeno (H).

20 En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros (por ejemplo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo). En algunas realizaciones, A es un heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que contiene N. En algunas realizaciones, A es quinazolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-quinazolinilo o 4-quinazolinilo), quinoxalinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 5-quinoxalinilo), quinolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-quinolinilo o 8-quinolinilo), cinnolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 8-cinnolinilo), isoquinolinilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido (7-indolilo), benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 7-benzoxazolilo), pirrolopiridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirrolopiridilo), pirrolopirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-pirrolopirimidilo), benzoimidazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 7-benzoimidazolilo), benzotiazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-benzotiazolilo, 2-metil-4-benzotiazolilo o 7-benzotiazolilo), o benzoxazolilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-benzoxazolilo). En algunas realizaciones, A

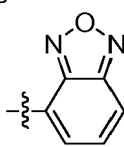
está opcionalmente sustituido con halo. En algunas realizaciones, A es



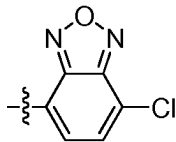
. En algunas realizaciones, A es



. En algunas realizaciones, A es



opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, A es



30

En algunas realizaciones, L es un enlace.

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

35

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

40

- En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-$ y m es 3. En algunos aspectos de estas realizaciones cada R^c es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, L es $-C(O)-$.
- En algunas realizaciones, L es $-O-C(O)-$.
- 5 En algunas realizaciones, L es $NR^bC(O)-$ y R^b es H. En algunas realizaciones, L es $NR^bC(S)-$ y R^b es H.
- En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y m es 1. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^c es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^c son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo).
- 10 En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y m es 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno.
- En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ y m es 3. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno.
- 15 En algunas realizaciones, R^1 es alquilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo). En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo. En algunas realizaciones, R^1 es etilo o propilo (n-propilo o i-propilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, u $-O(CO)-$. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es $-O(CO)-$.
- 20 En algunas realizaciones, R^1 es alquilo sustituido con 1 aparición de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo). En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, o n-propilo sustituido con 1 aparición de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es $-NHC(O)-$.
- 25 En algunas realizaciones, R^1 es alquilo sustituido con 2 apariciones de R^d (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o n-butilo). En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, o n-propilo sustituido con 2 apariciones de R^d . En algunas realizaciones, R^1 es n-propilo sustituido con 2 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es ciano y el otro R^d es $-NR^aR^b$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a y R^b son hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es $-CH_2-$.
- 30 En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene S, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N). En algunas realizaciones, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, tiofenilo, piridilo, pirimidilo o pirazilo). En algunas realizaciones, R^1 es piridilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), pirimidilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) o pirazinilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunas realizaciones, R^1 es tiazolilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-tiazolilo o 5-tiazolilo). En algunas realizaciones, R^1 es pirimidilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirimidilo). En algunas realizaciones, R^1 es tiadiazolilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 4-tiadiazolilo). En algunas realizaciones, R^1 es pirrolilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-pirrolilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, u $-O(CO)-$. En algunas realizaciones, R^1 es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo).
- 35 En algunas realizaciones, R^1 es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo) sustituido con 1 aparición de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-OC(O)R^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es $-C(O)OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es $-CH_2-$.
- 40 En algunas realizaciones, R^1 es piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo) sustituido con 2 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^d es $-C(O)OR^a$ y el otro R^d es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es $-CH_2-$.
- 45 En algunas realizaciones, R^1 es pirimidilo (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace.
- 50 En algunas realizaciones, R^1 es pirimidilo (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo) sustituido con 1 aparición de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro).
- En algunas realizaciones, R^1 es pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L

es un enlace.

En algunas realizaciones, R¹ es tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -C(O)-.

5 En algunas realizaciones, R¹ es tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo) sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es -C(O)-.

En algunas realizaciones, R¹ es tiofenilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 2-tiofenilo). En algunas realizaciones, R¹ es tiofenilo.

En algunas realizaciones, R¹ es tiadiazolilo (por ejemplo, 4-tiadiazolilo).

10 En algunas realizaciones, R¹ es pirrolilo (por ejemplo, 2-pirrolilo).

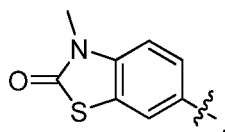
En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo). En algunas realizaciones, R¹ es ciclopropilo. En algunas realizaciones, R¹ es ciclohexilo. En algunas realizaciones, R¹ es ciclopentilo. En algún aspecto de estas realizaciones, L es -CH₂-C(O)-. En alguna realización, R¹ es arilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -C(O)-, u -O(CO)-.

15 En algunas realizaciones R¹ es arilo (por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, R¹ es fenilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -C(O)-, u -O(CO)-.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con 1 aparición de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d está orto sustituido. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d está meta sustituido. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d está para sustituido. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es halo (por ejemplo, flúor, bromo o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, *n*-butilo o *n*-pentilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -C(O)R^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -SR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -C(O)OR^a.

20 En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es ciano. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -NR^aR^b. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalcoxi (por ejemplo, difluorometoxi o trifluorometoxi). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es -OC(O)R^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquinilo (por ejemplo, 1-hexinilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo o *n*-pentilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es hidroxialquilo (por ejemplo, 2-hidroxiletilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a y R^b son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es acilo (por ejemplo, acetilo) y R^b es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, -CH₂-, -C(O)-, u -O(CO)-.

30 En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido con 2 apariciones de R^d. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro R^d es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y el otro es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es -OR^a y el otro R^d es -C(O)OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es -OR^a y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y el otro R^d es hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es halo (por ejemplo, flúor) y el otro R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^d son hidroxilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^d es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo) y el otro R^d es alquilo (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^d, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^d, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^d, junto con el anillo de fenilo a los que están unidos, forman la siguiente estructura:



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

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

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido con 4 apariciones de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, 1 R^d es hidroxilo, 1 R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo) y 2 R^d son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es un enlace, $-CH_2-$, $-C(O)-$, u $-O(CO)-$.

20 En algunas realizaciones, R^1 es heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d .

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

25 En algunas realizaciones, R^1 es azetidinitilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d (por ejemplo, 3-azetidinitilo). En algunas realizaciones, R^1 es azetidinitilo (por ejemplo, 3-azetidinitilo). En algunas realizaciones, R^1 es azetidinitilo (por ejemplo, 3-azetidinitilo) sustituido con 1 aparición de R^d . En algunos aspectos de estas realizaciones, R^d es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, L es $-C(O)-$.

En algunas realizaciones, R^1 es arilo bicíclico de 10-14 miembros sustituido con 0-5 apariciones de R^d . En algunas realizaciones, R^d es naftilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d . En algunas realizaciones, R^d es naftilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

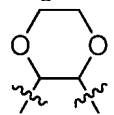
cualquiera de las realizaciones y aspectos anteriores.

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

5 En algunas realizaciones, R³ es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R³ es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunas realizaciones, R³ es halo (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas realizaciones, R³ es hidroxilo. En algunas realizaciones, R³ es haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

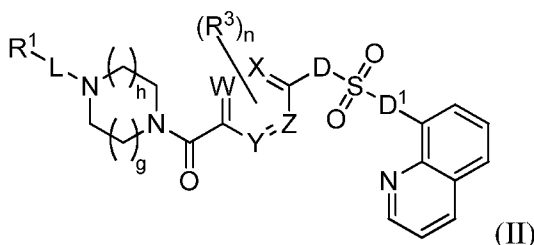
En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, dos R³ adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de heterociclilo. En algunas realizaciones, ambos R³ son -OR^a. En algunas realizaciones, dos R³



10 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman

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



en donde L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

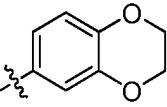
15 En ciertas realizaciones, A es arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo) opcionalmente sustituido con 1 o 2 apariciones de R², donde cada R² se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, -OR^a, -COOR^c, o -CONR^cR^c; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento. En algún aspecto de estas realizaciones, D y D¹ son N. En algún aspecto de estas realizaciones, al menos uno de W, X, Y y Z es N.
20 En algún aspecto de estas realizaciones, uno de W, Y y Z es N; h es 1 y g es 1.

25 En ciertas realizaciones, A es heteroarilo (por ejemplo, heteroarilo monocíclico que contiene N o heteroarilo bicíclico que contiene N); y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico de 5-8 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidilo, o pirazilo); y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, A es un heteroarilo monocíclico que contiene N de 5-8 miembros; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, A es piridilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), pirimidilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirimidilo o 5-pirimidilo), o pirazilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 2-pirazilo); y L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

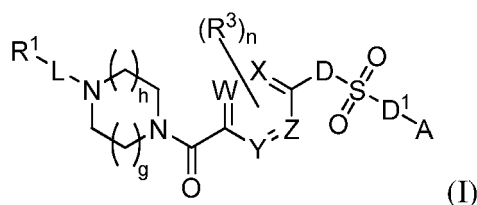
35 En algunas realizaciones, A está sustituido con 1 aparición de R²; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento. En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es halo. En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es flúor (F). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es bromo (Br). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es cloro (Cl). En algunos aspectos de estas realizaciones, R² es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo).

40 En algunas realizaciones, A está sustituido con 2 apariciones de R²; y D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son halo (por ejemplo, flúor o flúor y cloro). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son alquilo (por ejemplo, metilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R² son -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R² es halo y el otro es -OR^a. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R² es bromo (BR) y el otro es -OR^a. En

algunos aspectos de estas realizaciones, un R^2 es cloro (Cl) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^2 es flúor (F) y el otro es $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^a es alquilo (por ejemplo, metilo o etilo). En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^2 son $-OR^a$. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos $-OR^a$ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un

5 heterociclilo. En algunas realizaciones, A es ; y D, D^1 , L, R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se han definido anteriormente en fórmula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

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



en donde:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N;

D y D^1 se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b ;

15 A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

R^1 se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-3 apariciones de R^d ;

20 cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y $-OR^a$ o dos R^3 adyacentes tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un ciclilo opcionalmente sustituido;

cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo y haloalquilo; cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo; cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano y $-OR^a$, o dos R^d tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclilo opcionalmente sustituido;

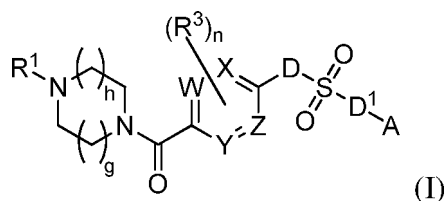
n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1, 2; y

30 g es 0, 1 o 2. En algunos aspectos de esta realización, A, D, D^1 , L, R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^c , R^d , X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se define en una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

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



35 en donde:

W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N;

D y D¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^c;

A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R¹ se selecciona independientemente entre alquilo, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, y -OR^a; cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, haloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^b es independientemente alquilo;

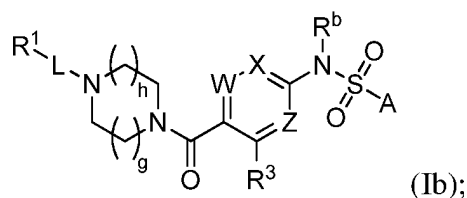
cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo;

10 n es 0, 1 o 2;

h es 0, 1, 2; y

g es 0, 1 o 2. En algunos aspectos de esta realización, A, D, D¹, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, X, Y, Z, W, n, m, h y g son como se define en una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

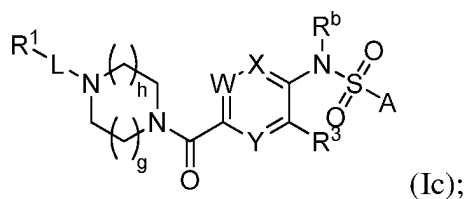
15 En otra realización, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ib) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ib):



en donde A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Z, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, X, W y Z son CH. En algunas realizaciones, uno de X, W y Z es N y los otros dos de X, W y Z son CH.

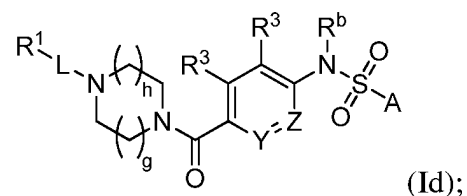
En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Ic):



25 en donde A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, X, Y y W son CH. En algunas realizaciones, uno de X, Y y W es N y los otros dos de X, Y y W son CH.

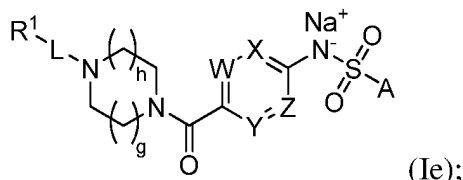
30 En otra realización, se proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Id) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (Id):



en donde A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, Y, Z, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

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

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



en donde A, L, R¹, R³, R^a, R^b, R^c, R^d, W, X, Y, Z, m, h y g son como se han definido anteriormente en formula (I) o una cualquiera de las realizaciones o aspectos descritos en el presente documento.

- 10 En ciertas realizaciones, los compuestos ejemplares de Fórmula I incluyen los compuestos descritos en la figura 1 y en los Ejemplos. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento modula PKM2 interactuando (por ejemplo, unión) con el bolsillo de unión a FBP. Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento puede competir con la unión a FBP en PKM2.

- 15 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento tiene una o más propiedades descritas en el presente documento, por ejemplo, una o más de las siguientes propiedades: es un modulador alostérico (por ejemplo, activador); modula la liberación de FBP (por ejemplo, promueve); es un modulador (por ejemplo, agonista) de FBP, por ejemplo, un agonista que se une con una afinidad inferior, aproximadamente igual o superior que la de FBP; modula (por ejemplo, promueve) la disolución de PKM2 tetramérica; modula (por ejemplo, promueve) el conjunto de PKM2 tetramérica; modula selectivamente (por ejemplo, activa) PKM2 sobre al menos otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectiva para PKM2 sobre PKR, PKMI, o PKL; tiene una afinidad para PKM2 que es mayor que su afinidad por al menos otra isoforma de PK, por ejemplo, PKR, PKMI, o PKL.

En otra realización, el activador de PKM2 utilizado en los métodos y composiciones descritos en el presente documento funciona mediante o tiene uno o más de los siguientes mecanismos o propiedades:

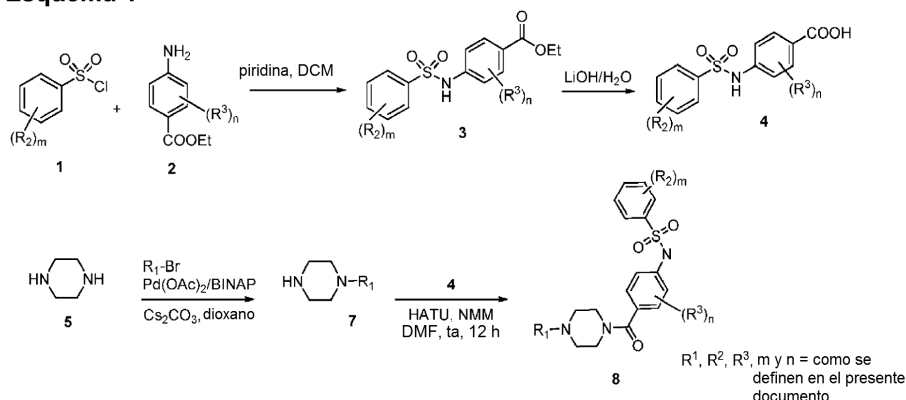
- 25 a. Es un activador alostérico de PKM2;
- b. modula (por ejemplo, estabiliza) la unión de FBP en un bolsillo de unión de PKM2;
- 30 c. modula (por ejemplo, promueve) la liberación de FBP de un bolsillo de unión de PKM2;
- d. es un modulador (por ejemplo, un agonista), por ejemplo, un análogo, de FBP, por ejemplo, un agonista que se une a PKM2 con una afinidad inferior, aproximadamente igual o superior que la de FBP;
- e. modula (por ejemplo, promueve) la disolución de PKM2 tetramérica;
- f. Modula (por ejemplo, promueve) el conjunto de PKM2 tetramérico;
- 35 g. modula (por ejemplo, estabiliza) la conformación tetramérica de PKM2;
- h. modula (por ejemplo, promueve) la unión de un polipéptido que contiene fosfotirosina a PKM2;
- i. modula (por ejemplo, promueve) la capacidad de un polipéptido que contiene fosfotirosina para inducir la liberación de FBP a partir de PKM2, por ejemplo, induciendo un cambio en la conformación de PKM2, por ejemplo, en la posición de Lys 433, obstaculizando así la liberación de FBP;
- 40 k. se une o cambia la posición de Lys 433 con relación al bolsillo de unión a FBP;
- l. modula selectivamente (por ejemplo, activa) PKM2 sobre al menos otra isoforma de PK, por ejemplo, es selectiva para PKM2 sobre uno o más de PKR, PKMI, o PKL;
- m. tiene una afinidad para PKM2 que es mayor que su afinidad por al menos otra isoforma de PK, por ejemplo, PKR, PKMI, o PKL.

- 40 Se puede ensayar un compuesto descrito en el presente documento para determinar su capacidad para activar PKM2. Por simplicidad, la actividad de activación de estos compuestos se representa como AC50 en la figura 1 y a lo largo de toda la solicitud. Se muestran compuestos ejemplares en la figura 1. Como se muestra en la figura 1, "A" se refiere a un activador de PKM2 con una EC50 < 100 nM. "B" se refiere a un activador de PKM2 con una EC50 entre 100 nM y 500 nM. "C" se refiere a un activador de PKM2 con una EC50 entre 500 nM y 1000 nM. "D" se refiere

a un activador de PKM2 con una EC50 entre 1 μM y 10 μM . "E" se refiere a datos que no están disponibles.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar utilizando una diversidad de técnicas sintéticas.

Esquema 1



- 5 El Esquema 1 anterior es un esquema ejemplar que representa una síntesis representativa de ciertos compuestos descritos en el presente documento. Se hace reaccionar cloruro de sulfonilo **1** con amina **2** en condiciones de acoplamiento estándar para producir éster **3**. La hidrólisis de **3** usando hidróxido de litio genera ácido carboxílico **4**. La piperazina (**5**) es con el bromuro apropiado en condiciones de acoplamiento de paladio estándar para proporcionar **7**. Después, se trata ácido carboxílico **4** con el derivado de piperazina **7** para producir el compuesto final **8**.

15 Como puede apreciarse por el experto en la técnica, los métodos de sintetización de los compuestos de las fórmulas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley y Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y F. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

20 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, aparecen como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente dentro del alcance. A menos que se indique otra cosa cuando un compuesto se denomina o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación de enlaces, por ejemplo, la restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, se incluyen expresamente todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z*.

30 Los compuestos proporcionados en el presente documento (por ejemplo, de Fórmula I) también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D o deuterio), y ³H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C, y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden estar representados en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, incluyen expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, aunque solo se puede representar una única forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar lugar a alquilación en múltiples sitios; todos estos productos de reacción están incluidos expresamente). Se incluyen expresamente todas estas formas isoméricas de tales compuestos. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente.

40 Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen los propios compuestos, así como sus sales, si es aplicable. Se puede formar una sal, por ejemplo, entre un anión y un sustituyente cargado positivamente (por ejemplo, amino) en un compuesto descrito en el presente documento. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metanosulfonato, trifluoroacetato y acetato. De forma análoga, también se puede formar una sal entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ión sodio, ión potasio, ión

magnesio, ión calcio y un catión de amonio tal como ión tetrametilamonio. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables, que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos activos.

5 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden modificarse adjuntando funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, dirigiéndose a un tejido particular. Dichas modificaciones se conocen en la técnica e incluyen aquellas que aumentan la penetración biológica en un compartimento biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), aumentan la disponibilidad oral, aumentan la solubilidad para permitir la administración por inyección, alteran el metabolismo y alteran la tasa de excreción.

10 En una realización alternativa, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse como plataformas o estructuras que pueden utilizarse en técnicas de química combinatoria para la preparación de derivados y/o bibliotecas químicas de compuestos. Dichos derivados y bibliotecas de compuestos tienen actividad biológica y son útiles para identificar y diseñar compuestos que poseen una actividad particular. Las técnicas combinatorias adecuadas para utilizar los compuestos descritos en el presente documento se conocen en la técnica como se ilustra por Obrecht, D. y Villalgrado, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998), e incluyen aquellas tales como las técnicas de síntesis de "dividir y agrupar" o "paralelas", técnicas en fase sólida y en fase de disolución y técnicas de codificación (véase, por ejemplo, Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60. Por lo tanto, una realización se refiere a un método de utilización de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar un cuerpo que comprende una pluralidad de pocillos; 2) proporcionar uno o más compuestos identificados mediante métodos descritos en el presente documento en cada pocillo; 3) proporcionar uno o más productos químicos adicionales en cada pocillo; 4) aislar el producto resultante de uno o más productos de cada pocillo. una realización alternativa se refiere a un método de utilización de los compuestos descritos en el presente documento para generar derivados o bibliotecas químicas que comprende: 1) proporcionar uno o más compuestos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido; 2) tratar el uno o más compuestos identificados por los métodos descritos en el presente documento unidos a un soporte sólido con uno o más productos químicos adicionales; 3) aislar el producto resultante de uno o más productos del soporte sólido. En los métodos descritos anteriormente, las "etiquetas" o los restos identificadores o marcadores pueden unirse y/o separarse de los compuestos descritos en el presente documento o sus derivados, para facilitar el seguimiento, la identificación o el aislamiento de los productos deseados o sus productos intermedios. Dichos restos son conocidos en la técnica. Los productos químicos utilizados en los métodos mencionados anteriormente pueden incluir, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores, reactivos de grupos protectores y grupos desprotectores, y similares. Los ejemplos de dichos productos químicos son los que aparecen en los diversos textos y tratados de química de los grupos sintéticos y protectores a los que se hace referencia en el presente documento.

35 **Definiciones**

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

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 (inclusive) átomos de carbono en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por halo, e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno alquilo se reemplaza por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo.

45 El término "alquilenilo" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, y -CH₂CH₂CH₂-.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero sin limitación, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos de doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquenilo. El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono y está caracterizada por que tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos de triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a radicales -NH(alquilo) y -NH(alquil)₂ respectivamente. El término "aralquilamino" se refiere a un radical -NH(aralquilo). El término alquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquil)NH-alquil-; el término dialquilaminoalquilo se refiere a un radical (alquil)₂N-alquil-. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "mercapto" se refiere a un radical SH. El término "tioalcoxi" se refiere a un radical -S-alquilo. El término tioariloxi se refiere a un radical -S-arilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde

cualquier átomo del anillo capaz de sustituirse puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno.

5 El término "cicloalquilo" como se emplea en el presente documento incluye grupos hidrocarburo cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquilo pueden contener anillos condensados o espiro. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

10 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras anulares de 3 a 14 miembros no aromáticas (por ejemplo, anillos de 3 a 14 miembros, más preferiblemente, anillos de 3 a 7 miembros), cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los heterociclilo o grupos heterocíclicos pueden contener anillos condensados o espiro. Los heterociclos también pueden ser policiclos, teniendo cada grupo, por ejemplo, 5-7 miembros en el anillo. El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras heterociclilo saturadas y parcialmente saturadas. El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático de 5-14 miembros (es decir, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos en el anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos en el anillo si es tricíclico, dichos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre O, N, y S (por ejemplo, 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos en el anillo de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos heterociclilo y heteroarilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones con dichos sustituyentes como se describe en el presente documento, por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfato, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, un resto aromático o heteroaromático, -CF₃, -CN, o similares.

El término "heterociclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

35 El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo parcialmente insaturados, no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 5 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 8 carbonos. El carbono insaturado puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente cicloalquenilo. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos cicloalquenilo pueden contener anillos condensados o espiro. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de restos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, o norbornenilo.

40 El término "heterocicloalquenilo" se refiere a un sistema anular parcialmente saturado, no aromático monocíclico de 5-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros, o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S (por ejemplo, 1-3, 1-6, o 1-9 heteroátomos en el anillo de N, O, o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El carbono insaturado o el heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterocicloalquenilo. Cualquier átomo del anillo sustituible puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Los grupos heterocicloalquenilo pueden contener anillos condensados. Los anillos condensados son anillos que comparten un átomo de carbono común. Los ejemplos de heterocicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidropiridilo y dihidropiranilo.

50 Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. Los heteroátomos en el anillo de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen N-O, S(O), y S(O)₂.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando está unido a carbono, un N-óxido cuando está unido a nitrógeno, y un sulfóxido o sulfona cuando está unido a azufre.

55 El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, arilcarbonilo, heterocicilcarbonilo, o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales pueden estar sustituidos adicionalmente (por ejemplo, por uno o más sustituyentes).

El término "sustituyentes" se refiere a un grupo "sustituido" en un grupos alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, arilo, o heteroarilo en cualquier átomo sustituible de ese grupo. Cualquier átomo sustituible puede estar sustituido. A menos que se especifique lo contrario, dichos sustituyentes

incluyen, sin limitación, alquilo (por ejemplo, alquilo de cadena lineal o ramificada C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12), cicloalquilo, haloalquilo (por ejemplo, perfluoroalquilo tal como CF₃), arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterocicloalqueno, alcoxi, haloalcoxi (por ejemplo, perfluoroalcoxi tal como OCF₃), halo, hidroxilo, carboxilo, carboxilato, ciano, nitro, amino, alquil amino, SO₃H, sulfato, fosfato, metilendioxo (-O-CH₂-O- en donde los oxígenos están unidos a átomos adyacentes), etilendioxo, oxo (distinto de un sustituyente en heteroarilo), tioxo (por ejemplo, C=S) (distinto de un sustituyente en heteroarilo), imino (alquilo, arilo, aralquilo), S(O)_nalquilo (donde n es 0-2), S(O)_n arilo (donde n es 0-2), S(O)_n heteroarilo (donde n es 0-2), S(O)_n heterociclilo (donde n es 0-2), amina (mono-, di-, alquilo, cicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), éster (alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo), amida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, y combinaciones de los mismos), sulfonamida (mono-, di-, alquilo, aralquilo, heteroaralquilo, y combinaciones de los mismos). En un aspecto, los sustituyentes en un grupo son independientemente uno cualquiera individual, o cualquier subconjunto de los sustituyentes mencionados anteriormente. En otro aspecto, un sustituyente puede estar por sí mismo sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes anteriores.

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

El término "activador", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente que aumenta (de forma medible) la actividad de una piruvato-cinasa (por ejemplo, PKM2) o provoca que la actividad de piruvato cinasa (por ejemplo, PKM2) aumente a un nivel que sea mayor que los niveles iniciales de actividad de PKM2. Por ejemplo, el activador puede imitar el efecto causado por un ligando natural (por ejemplo, FBP). El efecto activador causado por un compuesto proporcionado en el presente documento puede ser el mismo, o en mayor o menor grado que el efecto de activación causado por un ligando natural, pero se produce el mismo tipo de efecto. Se puede evaluar un compuesto proporcionado en el presente documento para determinar si es un activador midiendo directa o indirectamente la actividad de la piruvato cinasa cuando se somete a dicho compuesto. La actividad de un compuesto proporcionado en el presente documento se puede medir, por ejemplo, contra una sustancia de control. En algunos casos, la actividad medida del compuesto de ensayo es para la activación de PKM2. La actividad de PKM2 se puede medir, por ejemplo, controlando la concentración de un sustrato tal como ATP o NADH.

Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Nf, Ts, Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutananosulfonilo, p-toluenosulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una lista más completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica aparece en el primer número de cada volumen de *Journal of Organic Chemistry*; esta lista se presenta típicamente en una tabla titulada Lista estándar de abreviaturas. Las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos en la técnica.

Métodos de evaluación de compuestos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden evaluarse para determinar la capacidad de modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2) por métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se evalúan para determinar la capacidad de modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2) en condiciones deficientes en serina. En algunas realizaciones, los métodos ejemplares incluyen poner en contacto el compuesto con un ensayo a base de células que permite evaluar la capacidad de modular (por ejemplo, activar) PKM2. Por ejemplo, el compuesto candidato puede ponerse en contacto con una célula y medir el consumo de oxígeno o la producción de lactato. También se puede utilizar un cambio en el fosfoenolpiruvato celular, un cambio en el fosfato de glicerol, un cambio en la ribosa o desoxirribosa, un cambio en la síntesis de lípidos, o un cambio en la conversión de glucosa en lípidos o ácidos nucleicos o aminoácidos o proteínas para evaluar un compuesto para determinar su capacidad para modular PKM2 (por ejemplo, activar PKM2). La evaluación también podría incluir la medición de un cambio en el piruvato o una determinación de una alteración en el potencial de membrana mitocondrial, por ejemplo, según se mide por colorantes potenciométricos fluorescentes.

La actividad de la enzima PKM medida en el ensayo de detección/prueba puede medirse, por ejemplo, controlando la concentración de un sustrato (por ejemplo, ATP o NADH) presente en la mezcla de reacción. El piruvato, producido por la actividad enzimática de la piruvato cinasa, se convierte en lactato por lactato deshidrogenasa, lo que requiere el consumo de NADH (NADH → NAD⁺). Por lo tanto, la actividad de PKM2 puede medirse indirectamente controlando el consumo de NADH a través, por ejemplo, de ensayos de fluorescencia. Además, la actividad de la enzima PKM2 puede controlarse directamente midiendo la producción de ATP, ya que se produce ATP cuando el fosfoenolpiruvato se convierte en piruvato. Los métodos para controlar la cantidad de sustrato en una mezcla de reacción incluyen, por ejemplo, absorbancia, fluorescencia, dispersión de Raman, fosforescencia, luminiscencia, ensayos de luciferasa y radiactividad.

El procedimiento de cribado requiere la presencia de componentes específicos en la mezcla de reacción. Los componentes utilizados en el ensayo incluyen, por ejemplo, un difosfato de nucleósido (por ejemplo, ADP), fosfoenolpiruvato, NADH, lactato deshidrogenasa, FBP, un agente reductor (por ejemplo, ditiotreitolo), un detergente (por ejemplo, Brij 35), glicerol y un disolvente (por ejemplo, DMSO). Las condiciones de reacción ejemplares se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1

Componente de la condición de reacción	Cantidad en el ensayo de activación
ADP	0,1-5,0 mM
Fosfoenolpiruvato	0,1-5,0 mM
NADH	10-1000 μ M
Lactato deshidrogenasa	0,1-10 unidades
Fructosa-1,6-bisfosfato	0
DTT	0,1-50 mM
Brij 35	0,01-1 %
Glicerol	0,1-10 %
Piruvato cinasa M2 (utilizado para la selección)	1-100 pg
DMSO	1-10 %

En algunas realizaciones, un compuesto tal como un compuesto descrito en el presente documento, se puede evaluar en un ensayo celular/ex vivo. Por ejemplo, se trata una célula con un compuesto descrito en el presente documento (es decir, un activador de PKM2), y se evalúa el compuesto, por ejemplo, para determinar su capacidad para entrar en la célula y unirse a PKM2, induciendo una conformación activada de PKM2. El exceso de compuesto no unido puede lavarse con PBS, y las células se lisan, por ejemplo, mediante congelación rápida en hielo seco, seguido de la adición de un tampón de lisis que contiene detergente. El lisado, en el que la PKM2 activada permanece intacta, puede eliminarse y añadirse a un cóctel químico que incluye los productos químicos necesarios para medir la actividad de piruvato cinasa. El ensayo puede acoplarse a otro ensayo tal como un ensayo que se acopla a la enzima LDHa. La cantidad de actividad de piruvato cinasa que se mide puede entonces normalizarse al contenido de proteína total en el lisado, y relacionarse con la concentración de activador de PKM2 que se añadió a la célula. Esto puede permitir que se obtenga un valor de AC50 (concentración en la que PKM2 se activa al 50 %). También se puede calcular el aumento total de la actividad en comparación con las células tratadas de forma simulada, y el "nivel máximo de activación" puede utilizarse para distinguir entre compuestos que activan completamente PKM2 y compuestos que solo pueden activar parcialmente PKM2. En el caso de medir la actividad de PKM2 a partir de tejido (por ejemplo, en un tumor celular), los animales que albergan el tejido/tumor de interés se pueden dosificar con un compuesto. Después de un período de tiempo especificado en el que se ha alcanzado la exposición en el tejido/tumor diana de interés, el tejido/tumor puede ser recogido del animal, congelado instantáneamente y luego lisado y homogeneizado. La cantidad de actividad de piruvato cinasa en este lisado puede entonces cuantificarse como se ha descrito anteriormente.

PKM1 y PKM2 para su uso en los métodos de selección/ensayo descritos en el presente documento pueden producirse por cualquier método conocido en la técnica para la expresión de proteínas recombinantes. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican el polipéptido deseado pueden introducirse en diversos tipos de células o sistemas libres de células para la expresión. Se pueden generar sistemas de expresión eucariota (por ejemplo, células COS, HEK293T, CHO, y NIH) y procariotas (por ejemplo, E. coli) en los que se introduce una secuencia de PKM en un plásmido u otro vector, que luego se utiliza para transformar las células vivas. Las construcciones en las que el ADNc de PKM contiene todo el marco de lectura abierto, o su fragmento biológicamente activo, se insertan en la orientación correcta en un plásmido de expresión y se pueden usar para la expresión de proteínas. Los sistemas de expresión procariota y eucariota permiten la expresión y recuperación de proteínas de fusión en las que la proteína PKM está unida covalentemente a una molécula de marcador en el lado amino terminal o carboxi terminal, lo que facilita la identificación y/o purificación. Los ejemplos de etiquetas que pueden usarse incluyen las etiquetas de epítipo de hexahistidina, HA, FLAG y c-myc. Un sitio de escisión enzimática o química puede modificarse genéticamente entre la proteína PKM y la molécula de marcador para que la etiqueta pueda ser eliminada después de la purificación.

Los compuestos útiles como activadores de PKM2 son aquellos que demuestran especificidad y activación de la enzima PKM2 en ausencia de FBP a un nivel mayor que el del 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, o el 100 % en presencia de FBP. Además, los compuestos pueden evaluarse en presencia o ausencia de un péptido de fosfotirosina. La unión del péptido fosfotirosina a PKM2 conduce a una disociación de FBP de PKM2 y cambios conformacionales de PKM2 de una forma activa, tetramérica a una forma inactiva. Los compuestos que se unen a PKM2 y bloquean la enzima en la confirmación activa incluso en presencia de un péptido de fosfotirosina conducirán a la pérdida del control alostérico de PKM2 necesario para derivar los intermedios

bioquímicos de la glucólisis a la biosíntesis de otros intermedios. Esto, a su vez, conducirá a la inhibición del crecimiento de células cancerosas, células inmunes activadas y células de grasa.

Métodos de tratamiento

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

10 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden administrar a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una diversidad de trastornos, incluyendo los descritos en el presente documento más adelante.

15 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, en solitario o en combinación con, un segundo compuesto a un sujeto, por ejemplo, un paciente, o aplicación o administración del compuesto a un tejido aislado o célula, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene un trastorno (por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento), un síntoma de un trastorno o una predisposición hacia un trastorno, con el fin de curar, sanar, aliviar, paliar, alterar, remediar, mejorar, favorecer o afectar al trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición al trastorno (por ejemplo, prevenir al menos un síntoma del trastorno o retrasar el inicio de al menos un síntoma del trastorno).

20 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o al curar, aliviar, paliar o favorecer a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

25 Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, en la administración de dosis única o múltiple al sujeto, en la prevención o retrasando la aparición del inicio o recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

30 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los ejemplos de sujetos humanos incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como, primates no humanos, animales domesticados y/o útiles en agricultura, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Trastornos neoplásicos

35 Un compuesto o composición descrita en el presente documento puede usarse para tratar un trastorno neoplásico. Un "trastorno neoplásico" es una enfermedad o trastorno caracterizado por células que tienen la capacidad de crecimiento o replicación autónoma, por ejemplo, un estado anormal o condición caracterizada por crecimiento celular proliferativo. Los trastornos neoplásicos ejemplares incluyen: carcinoma, sarcoma, trastornos metastásicos (por ejemplo, tumores procedentes de próstata, colon, pulmón, mama y origen hepático), trastornos neoplásicos hematopoyéticos, por ejemplo, leucemias, tumores metastásicos. Los cánceres prevalentes incluyen: cáncer de mama, de próstata, colon, pulmón, hígado y de páncreas. El tratamiento con el compuesto puede estar en una cantidad eficaz para mejorar al menos un síntoma del trastorno neoplásico, por ejemplo, proliferación celular reducida, masa tumoral reducida, etc.

45 Los métodos desvelados son útiles en la prevención y tratamiento de cáncer, incluyendo, por ejemplo, tumores sólidos, tumores de tejidos blandos y metástasis de los mismos. Los métodos desvelados también son útiles en el tratamiento de cánceres no sólidos. Los tumores sólidos ejemplares incluyen neoplasias (por ejemplo, sarcomas, adenocarcinomas y carcinomas) de los diversos sistemas de órganos, tales como los de pulmón, mama, linfoide, tracto gastrointestinal (por ejemplo, colon) y genitourinario (por ejemplo, tumores renales, uroteliales o testiculares), faringe, próstata y ovario. Los adenocarcinomas ejemplares incluyen cánceres colorrectales, carcinoma de células renales, cáncer de hígado, carcinoma de células no pequeñas de pulmón, y cáncer de intestino delgado.

50 Otros cánceres ejemplares incluyen: leucemia linfoblástica aguda, del adulto; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, del adulto; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; linfoma relacionado con sida; neoplasias relacionadas con sida; cáncer anal; astrocitoma, cerebral infantil; astrocitoma, cerebral infantil; cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer óseo, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tallo cerebral, infantil; tumor cerebral, del adulto; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral, ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; tumor cerebral, glioma de la trayectoria visual e hipotalámico, infantil; tumor cerebral, infantil (otro); cáncer de mama, cáncer de mama y

embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas bronquiales/carcinoides, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, célula de islote; carcinoma de origen desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello de útero, cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de las vainas del tendón; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma cutáneo de linfocitos T; cáncer endometrial; ependimoma, infantil; cáncer epitelial, ovario; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infantil; familia de tumores de ewing; tumor extracraneal de células germinales, infantil; tumor de células germinales extragonádicas; cáncer del conducto biliar extrahepático; cáncer ocular, melanoma intraocular; cáncer ocular, retinoblastoma; cáncer de la vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); cáncer gástrico (estómago), infantil; tumor carcinoide gastrointestinal, tumor de células germinales, extracraneales, infantil; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma, tallo cerebral infantil; glioma, trayectoria visual de la infancia e hipotalámico; leucemia de células del manto, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hepático), adulto (primario); cáncer hepatocelular (hepático), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, del adulto; linfoma de Hodgkin, infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de trayectoria visual, infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de islote (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer laríngeo; cáncer laríngeo, infantil; leucemia, linfoblástica aguda, del adulto; leucemia, linfoblástica aguda, infantil; leucemia, mieloide aguda, del adulto; leucemia, mieloide aguda, infantil; leucemia, linfocítica crónica, leucemia, mielógena crónica, leucemia, de células del manto, cáncer de labio y cavidad oral; cáncer de hígado, adulto (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); cáncer de pulmón, de células no pequeñas; cáncer de pulmón, de células pequeñas; leucemia linfoblástica, aguda del adulto; leucemia linfoblástica, aguda infantil; leucemia linfocítica, crónica; linfoma, relacionado con sida; linfoma, del sistema nervioso central (primario), linfoma, cutáneo de linfocitos T; linfoma, de Hodgkin, del adulto; linfoma, de Hodgkin, infantil; linfoma, de Hodgkin durante el embarazo; linfoma, no Hodgkin, del adulto; linfoma, no Hodgkin, infantil; linfoma, no Hodgkin durante el embarazo; linfoma, sistema nervioso central primario, macroglobulinemia, de Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, del adulto; mesotelioma maligno, infantil; timoma maligno; meduloblastoma, infantil; melanoma; melanoma, intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso metastásico primario oculto; síndrome de neoplasia múltiple endocrino, infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónica; cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo, infantil; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin, del adulto; linfoma no Hodgkin, infantil; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral, infantil; cáncer de la cavidad oral y labio; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario, infantil; cáncer ovárico epitelial; tumor de células germinales de ovario; tumor potencial maligno del flujo ovárico; cáncer pancreático; cáncer pancreático, infantil; cáncer pancreático; célula de islote; cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal; cáncer paratiroideo; cáncer de pene; feocromocitoma; Tumores neuroectodérmicos primitivos pineales y supratentoriales, infantil; tumor hipofisario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de hígado primario, del adulto; cáncer de hígado primario, infantil; cáncer de próstata. cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infantil; cáncer de pelvis renal y uretra, células transitorias; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma, infantil; cáncer de glándulas salivales; cáncer de glándulas salivales, infantil; sarcoma, familia de tumores de ewing; sarcoma, de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; sarcoma, rhabdomyosarcoma, infantil; sarcoma, tejido blando, del adulto; sarcoma, tejido blando, infantil; síndrome de Sezary; cáncer de piel; cáncer de piel, infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, células de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de intestino delgado; sarcoma de tejido blando, del adulto; sarcoma de tejido blando, infantil; cáncer de cuello escamoso primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infantil; linfoma de linfocitos T, cutáneo; cáncer testicular; timoma, infantil; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infantil; cáncer de células transitorias de pelvis renal y uretra; tumor trofoblástico, gestacional; sitio primario desconocido, cáncer de, infantil; cánceres no usuales de la infancia; cáncer de células transitorias de uretra y pelvis renal; cáncer de uretra; sarcoma uterino; cáncer vaginal; glioma de la trayectoria visual e hipotalámico, infantil; cáncer vulvar; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms. Las metástasis de los cánceres mencionados anteriormente también pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento.

55 Terapias de combinación de cáncer

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra junto con uno o más tratamientos de cáncer adicionales. Los tratamientos de cáncer ejemplares incluyen, por ejemplo: quimioterapia, terapias dirigidas tales como terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. A continuación se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

60 *Quimioterapia*

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más quimioterapias. La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con fármacos que pueden destruir las células cancerosas. "Quimioterapia" se refiere generalmente a los fármacos citotóxicos que afectan a las células que se

dividen rápidamente en general, en contraste con la terapia dirigida. Los fármacos quimioterapéuticos interfieren con la división celular de diversas maneras posibles, por ejemplo, con la duplicación de ADN o la separación de cromosomas recién formados. La mayoría de las formas de quimioterapia se dirigen a todas las células que se dividen rápidamente y no son específicas para las células cancerosas, aunque cierto grado de especificidad puede provenir de la incapacidad de muchas células cancerosas para reparar el daño del ADN, mientras que las células normales generalmente sí pueden.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina) y agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de topoisomerasa y otros). Los agentes ejemplares incluyen aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinon, Altretamina, Aminopterina, Ácido aminolevulínico, Amrrubicina, Amsacrina, Anagrelida, Trióxido de arsénico, Asparaginasa, Atrasentan, Belotecan, Bexaroteno, endamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfan, Campotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carboquona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucilo, Clormetina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorrubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etooglúcido, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecán, Irofulven, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, Doxorrubicina liposomal, Daunorrubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfán, Masoprocol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, Aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarrubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfímero sódico, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecan, Sapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Satraplatino, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafururacilo, Temoporfina, Temozolomida, Tenipósido, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifamib, Topotecán, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenomelamina, Triplatino, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorrubicina, y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en el presente documento.

Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se utilizan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia combinada. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos (incluyendo la quimioterapia combinada) se pueden usar en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia dirigida

En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más terapias dirigidas. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas no reguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida a moléculas pequeñas son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o críticas de otro modo dentro de la célula cancerosa. Los inhibidores de la tirosina cinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, así como inhibidores de cinasa dependientes de ciclina tal como Alvocidib y Seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®), usado típicamente en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20, rituximab y Tositumomab, típicamente usados en una diversidad de neoplasias de linfocitos B. Otros anticuerpos ejemplares incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ejemplares incluyen Aflibercept y Denileukin diftitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida puede usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

La terapia dirigida también puede implicar péptidos pequeños como "dispositivos de localización" que pueden unirse a receptores de superficie celular o la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) eventualmente matan a la célula cancerosa si el nucleido se descompone en la proximidad de la célula. Un ejemplo de dicha terapia incluye BEXXAR®.

Inmunoterapia

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

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante atacan a menudo el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas

realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Terapia hormonal

5 En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra con una o más terapias hormonales. El crecimiento de algunos cánceres puede inhibirse proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y de próstata. La eliminación o bloqueo de estrógeno o testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como progestógenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento.

Trastornos de obesidad y grasa

15 Un compuesto o composición descrito en el presente documento puede usarse para tratar o prevenir la obesidad, por ejemplo, en un sujeto humano, por ejemplo, un sujeto niño o adulto. "Obesidad" se refiere a una afección en la que un sujeto tiene un índice de masa corporal superior o igual a 30. Muchos compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir una afección de sobrepeso. "Sobrepeso" se refiere a una afección en la que un sujeto tiene un índice de masa corporal mayor o igual a 25,0. El índice de masa corporal (IMC) y otras definiciones son según las "NIH Clinical Guidelines on the Identification and Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults" (1998). El tratamiento con el compuesto puede estar en una cantidad eficaz para alterar el peso del sujeto, por ejemplo, en al menos el 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 25, 40, 45, 50, o el 55 %. El tratamiento con un compuesto puede estar en una cantidad eficaz para reducir el índice de masa corporal del sujeto, por ejemplo, a menos de 30, 28, 27, 25, 22, 20 o 18. Los compuestos pueden usarse para tratar o prevenir la aberración o aumento de peso inapropiado, la tasa metabólica o la deposición de grasa, por ejemplo, anorexia, bulimia, obesidad, diabetes, o hiperlipidemia (por ejemplo, triglicéridos elevados y/o colesterol elevado), así como trastornos del metabolismo de grasa o lípidos.

25 Un compuesto o composición descrita en el presente documento puede administrarse para tratar la obesidad asociada con el síndrome de Prader-Willi (PWS). El PWS es un trastorno genético asociado con la obesidad (por ejemplo, obesidad mórbida).

30 Un compuesto o composición descrita en el presente documento puede usarse para reducir la grasa corporal, prevenir el aumento de grasa corporal, reducir el colesterol (por ejemplo, el colesterol total y/o las relaciones de colesterol total en colesterol HDL), y/o reducir el apetito en individuos que tienen obesidad asociada a PWS y/o reducir las comorbilidades tal como la diabetes, enfermedad cardiovascular e ictus.

Composiciones y rutas de administración

35 Las composiciones delineadas en el presente documento incluyen los compuestos delineados en el presente documento (por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento), así como agentes terapéuticos adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para lograr una modulación de enfermedad o síntomas de enfermedad, incluyendo los descritos en el presente documento.

40 El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto proporcionado con el mismo, y que no destruye su actividad farmacológica, y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

45 Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloqueo de polietileno-polióxipropileno, polietilenglicol y lana grasa. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3 hidroxipropil- β -ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas desveladas en el presente documento.

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones

farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral, como se utiliza en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de triglicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros tensioactivos de uso común tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas, sólidas, líquidas u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables también se pueden usar con fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto proporcionado con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxiethylene polioxi propileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen parches transdérmicos tópicos.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en una solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente el 1 al 100 %, y más preferiblemente entre aproximadamente el 5 al 95% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, a partir de los compuestos proporcionados en el presente

documento. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con los compuestos proporcionados en la presente invención en una composición única.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, por vía intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosificación que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, las dosificaciones entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos contemplan en el presente documento la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o indicado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o, como alternativa, como infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones contienen de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. La dosificación específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o síntomas, y el criterio del médico tratante.

Tras la mejora de la afección del paciente, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada en el presente documento, si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que la afección mejorada se mantiene cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Los pacientes, sin embargo, pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas de la enfermedad.

Selección y seguimiento de pacientes

Los compuestos descritos en el presente documento pueden modular PKM2. Por consiguiente, un paciente y/o sujeto pueden seleccionarse para tratamiento usando un compuesto descrito en el presente documento evaluando en primer lugar al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto necesita la modulación de PKM2, y si se determina que el sujeto necesita la modulación de PKM2, administrando después al sujeto un compuesto descrita en el presente documento.

Un sujeto puede evaluarse como en necesidad de modulación de PKM2 usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, midiendo la presencia y/o actividad de PKM2 en el paciente. En algunas realizaciones, la actividad y/o nivel de PKM2 se evalúa en el cáncer.

Un paciente que recibe un compuesto descrito en el presente documento puede controlarse, por ejemplo, para mejorar la afección y/o los efectos adversos. La mejora de la afección de un paciente puede evaluarse, por ejemplo, controlando el crecimiento, la ausencia de crecimiento o la regresión del cáncer (por ejemplo, un tumor). En algunas realizaciones, el paciente se evalúa utilizando un ensayo radiológico o evaluación de parámetros hemolíticos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Ensayo PKM2.

Procedimiento:

- Se diluyó una solución enzimática madre de PKM2 en *Tampón de Reacción*
- Se añadieron 2 µl del compuesto en cada primer pocillo, y después se añadieron 180 µl de la *Mezcla de Reacción*.
- La mezcla de reacción con el compuesto (sin ADP) se incubó durante 30 minutos a 4 °C.
- Las placas se equilibraron de nuevo a temperatura ambiente antes de añadir 20 µl de ADP para iniciar la reacción.
- El progreso de la reacción se midió como cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente (25 °C)

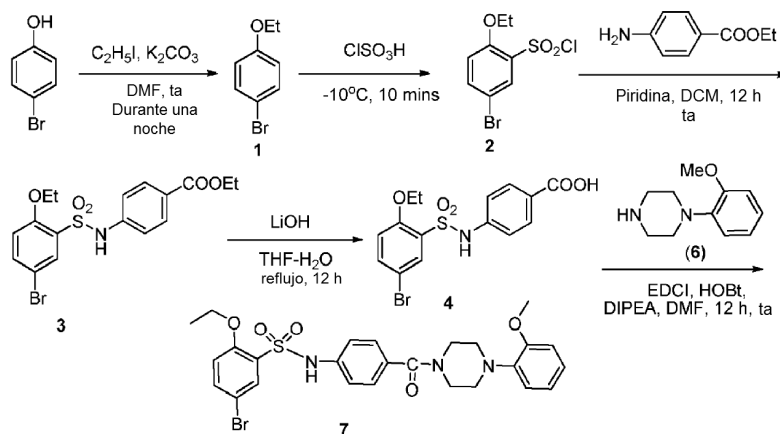
Mezcla de Reacción: PKM2 (50 ng/pocillo), ADP (0,7 mM), PEP (0,15 mM), NADH (180 µM), LDH (2 unidades) en

Tampón de Reacción

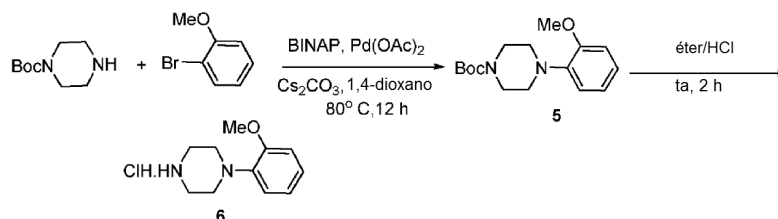
Tampón de Reacción. KCl 100 mM, Tris 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %.

Ejemplo 2: Compuestos y su preparación

Esquema 2:



Compuesto 6:



- 5 **Procedimiento general para el Compuesto 1:** A una solución de 4-bromo fenol (5,0, 0,0289 moles, 1 equiv.) en DMF (50 ml), se le añadió carbonato potásico (9,970 g, 0,0722 moles, 2,5 equiv.) seguido de la adición de yoduro de etilo (4,70 ml, 0,0578 moles, 2 equiv.) y se agitó durante una noche. El avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (40 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (9:1, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto 1 (5,0 g, 86,2 %). MS (201,06) 202,1 (M+1).

- 15 **Procedimiento general para el Compuesto 2:** El compuesto 1 se recogió en un matraz de dos bocas (2,00 g, 0,0099 moles, 1 equiv.). Se añadió lentamente ácido clorosulfónico (25 ml, 0,358 moles, 36 equiv.) durante un periodo de 10 min a -10 °C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Después de la finalización del material de partida, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto deseado 2 se obtuvo por purificación en columna (gel de sílice malla 60-120, acetato de etilo al 5 % hexano) en forma de un sólido (3 g, 43,3 %).

- 20 **Procedimiento general para el Compuesto 3:** A una solución de 4-aminobenzoato de etilo (300 mg, 1,81 mmol, 1 equiv.) en una mezcla 1:1 de DCM/piridina (5 ml/5 ml) se le añadió una solución de cloruro de 5-bromo-2-etoxibenceno-1-sulfonilo (compuesto 2, 654 mg, 2,17 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (5 ml/5 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto se lavó con éter dietílico seguido de n-hexano y se secó para producir el compuesto 3 en forma de un sólido de color blanquecino (0,600 g, 77 %).

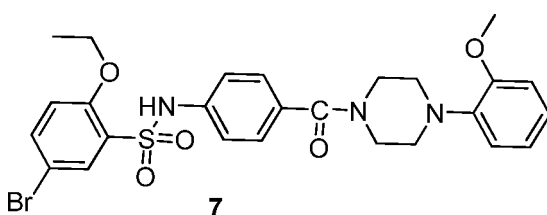
¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) 1,30 (t, 3H), 1,58 (t, 3H), 4,20-4,40 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,56-7,60 (dd, 1H), 7,90-8,00 (m, 3H).

- 30 **Procedimiento general para el Compuesto 4:** Se recogió 4-(5-bromo-2-etoxifenilsulfonamido) benzoato de etilo (compuesto 3, 600 mg, 0,0014 moles, 1 equiv.) en THF-H₂O (1:1, 30 ml/30 ml). Después, se añadió LiOH·H₂O (0,293 g, 0,007 moles, 5 equiv.) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a reflujo durante una noche. Después de la finalización del material de partida, el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto en bruto. El

producto en bruto se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico ($pH = 4$) y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El ácido resultante se lavó adicionalmente con hexano para obtener el compuesto puro **4** (0,500 g, 89 %).

5 MS (400,24) 397,9 (pico M-2, modo negativo); 1H RMN (200 MHz, $DMSO-d_6$) 1,20 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,10-7,20 (d, 3H), 7,60-8,0 (m, 4H), 10,6 (s, 1H), 12,6 (s a, 1H).

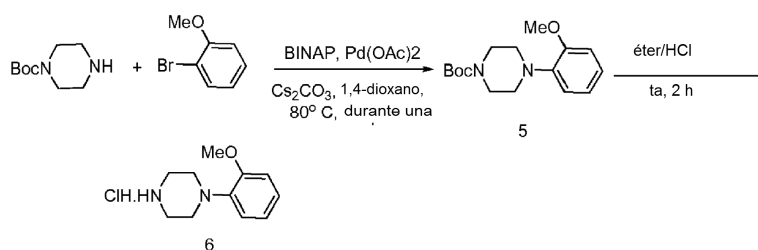
Procedimiento general para el Compuesto 7: A una solución de ácido 4-(5-bromo-2-etoxifenilsulfonamido)benzoico (compuesto **4**, 0,300 g, 0,00074 moles, 1 equiv.) en DMF (25 ml), se le añadieron EDCI (0,157 g, 0,00082 moles, 1,1 equiv.), HOBt (0,126 g, 0,00082 moles, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,48 ml, 0,0026 moles, 3,5 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de 1-2-(metoxifenil)piperazina (Compuesto **6**, 0,171 g, 0,00074 moles, 1 equiv.) a 0 °C y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y a este se le añadió pentano para producir el compuesto **7** en forma de un sólido de color blanco que se filtró y se secó (200 mg, rendimiento del 46,5 %).



1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) 1,30 (t, 3H), 2,80-3,0 (s a, 4H), 3,30-3,60 (m a, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,30-7,34 (d, 2H), 7,70-7,75 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 10,35 (s, 1H); MS 574,0; Pico base por MS a 574,0; Pureza HPLC: 97,80 %.

20 Síntesis del Compuesto 6:

Esquema 3:

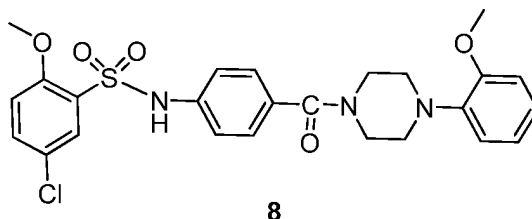


Procedimiento general para el Compuesto 5: En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se cargaron piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,97 g, 0,0267 moles, 1 equiv.), 2-bromo anisol (5,0 g, 0,0267 moles, 1 equiv.) y CS_2CO_3 (21,7 g, 0,0668 moles, 2,5 equiv.) en 1,4-dioxano desgasificado (100 ml) en una atmósfera de N_2 . Después, se añadieron BINAP (1,49 g, 0,00240 moles, 0,09 equiv.) y $Pd(OAc)_2$ (0,96 g, 0,00042 moles, 0,016 equiv.) a la mezcla de reacción en una atmósfera de N_2 y se agitó a 80 °C durante una noche. El avance de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización del material de partida, el exceso del disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, 5-6 %, acetato de etilo/hexano) para producir el producto deseado **5** en forma de un aceite viscoso (2,8 g, 36 %).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 1,42 (s, 9H), 3,0 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H); MS 293,1 (pico M+1).

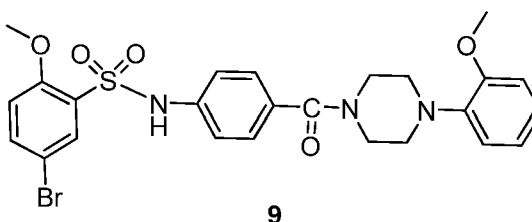
Procedimiento general para el Compuesto 6: En un matraz FR de dos bocas, se trató 4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto **5**, 0,600 g, 0,00205 moles, 1 equiv.) con éter-HCl (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Después de la finalización del material de partida como se indica por TLC, el éter se eliminó a presión reducida y se obtuvo un material sólido. El sólido material se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener el compuesto amina **6** en forma de un sólido de color blanco (0,425 g, 90,08 %).

Los siguientes análogos se prepararon utilizando el procedimiento anterior con diversos cloruros de sulfonilo en lugar del compuesto **2**.

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

El compuesto **8** se preparó a partir de cloruro de 2-Metoxi-5-clorobencenosulfonilo disponible en el mercado como se muestra en el **Esquema 2**.

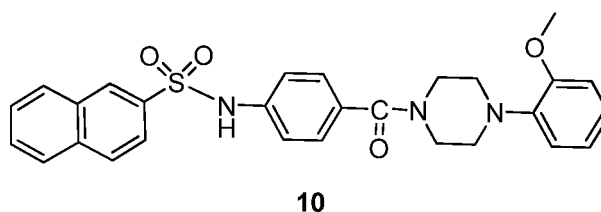
- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 2,8-3,0 (m a, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H); Pico base por MS a m/z 516; Pureza HPLC: 94,33 %

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

- 10 El cloruro de sulfonilo correspondiente se preparó a partir de 4-bromofenol. La O-metilación de 4-bromofenol seguido de una reacción de ácido cloro sulfónico dio cloruro de 2-metoxi-5-bromobencenosulfonilo que se utilizó para producir el compuesto **9** como se proporciona en el **Esquema 2**.

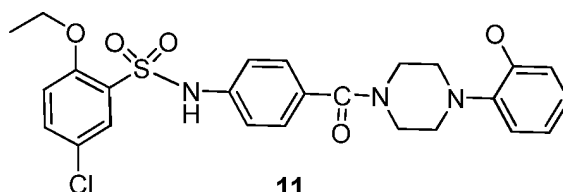
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (m a, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H); Pico base por MS a 562,0; Pureza HPLC: 94,36 %

- 15 **N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)naftaleno-2-sulfonamida (10)**



Se utilizó cloruro de naftaleno-2-sulfonilo disponible en el mercado en lugar del compuesto **2** usado para proporcionar **10**.

- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 2,80-3,00 (m a, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80-7,00 (m, 4H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,60-7,80 (m, 3H), 8,00-8,20 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 10,7 (s, 1H); Pico base por MS a 504,2; Pureza HPLC: 93,65 % (UPLC)

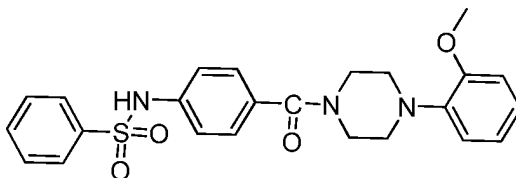
5-Cloro-2-etoxi-N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)benceno-sulfonamida (11)

- 25 El cloruro de sulfonilo correspondiente se preparó a partir de 4-clorofenol. La O-etilación de 4-clorofenol seguido de una reacción de ácido cloro sulfónico en las condiciones apropiadas proporcionó cloruro de 2-etoxi-5-clorobencenosulfonilo que se utilizó para preparar el compuesto **11** como se muestra en el **Esquema 2**.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 1,30 (t, 3H), 2,80-3,0 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (c, 2H), 6,80-

7,00 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); Pico base por MS a 530,1; Pureza HPLC: 97,48 %

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

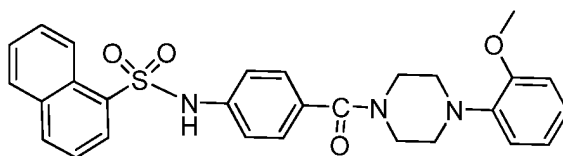


12

5 El compuesto **12** se preparó siguiendo el **Esquema 2** usando cloruro de benzenosulfonilo.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90-3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,84-6,98 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 10,6 (s, 1H); Pico base por MS a 452,6; Pureza HPLC: 96,90 %.

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

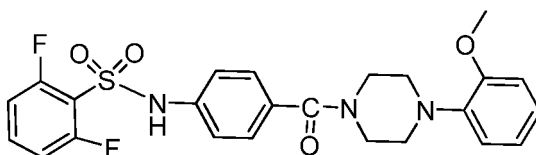


13

10 El compuesto **13** se preparó siguiendo el **Esquema 2** usando cloruro de naftaleno-1-sulfonilo disponible en el mercado.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90-3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,84-6,98 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,62-7,78 (m, 3H), 8,08 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,98 (s, 1H); Pico base por MS a 502,1; Pureza HPLC: 96,59 %.

15 **2,6-Difluoro-N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)benzeno-sulfonamida (14)**

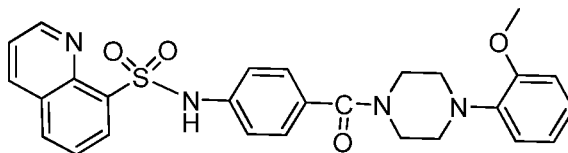


14

El compuesto **14** se preparó siguiendo el **Esquema 2** usando cloruro de 2,6-difluorobenzenosulfonilo disponible en el mercado.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90-3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,84-7,00 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,68-7,74 (m, 1H), 11,2 (s, 1H); Pico base por MS a 488,1; Pureza HPLC: 97,16 %.

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



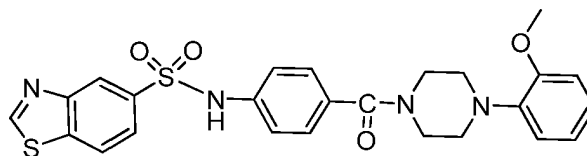
15

El compuesto **15** se preparó siguiendo el **Esquema 2** usando cloruro de quinolin-8-sulfonilo disponible en el mercado.

25 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90-3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,15-7,20 (2 dobletes, 4H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,15 (s a, 1H), 10,42 (s, 1H);

Pico base por MS a 503,2; Pureza HPLC: 97,11 %.

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

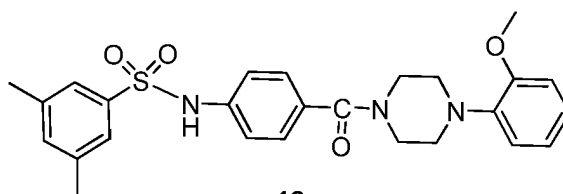


17

5 El compuesto **17** se preparó a partir de cloruro de benzotiazol-6-sulfonilo disponible en el mercado siguiendo el protocolo del **Esquema 2**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90-3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,82-7,00 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); Pico base por MS a 509,1; Pureza HPLC: 97,29 %

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

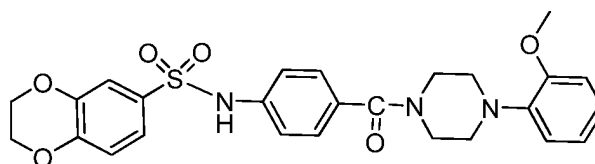


18

10 El compuesto **18** se preparó a partir de cloruro de 3,5-dimetilbencenosulfonilo disponible en el mercado siguiendo el protocolo proporcionado en el **Esquema 2**.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,35 (s, 6H), 2,80-2,90 (m, 4H), 3,42-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,88 (s a, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (s, 2H), 10,5 (s, 1H); Pico base por MS a 480,3; Pureza HPLC: 98,56 %.

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

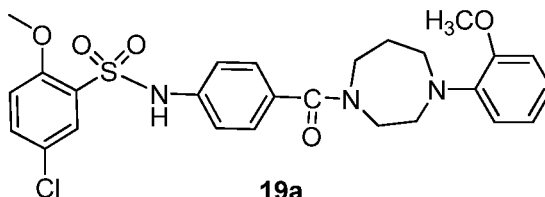


19

El compuesto **19** se preparó a partir de cloruro de 2,3-dihidrobenzodioxo-6-sulfonilo disponible en el mercado siguiendo el protocolo proporcionado en el **Esquema 2**.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,80-3,00 (m, 4H), 3,42-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (m, 4H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,26-7,30 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 10,5 (s, 1H); Pico base por MS a 510,3; Pureza HPLC: 97,02 %.

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



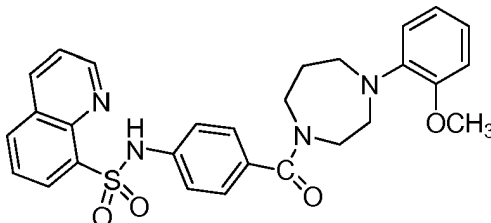
19a

25 El compuesto **19a** se preparó de acuerdo con el **Esquema 2**. Se utilizó N-boc-homopiperazina en lugar de N-Boc-piperazina para preparar el intermedio N-2-metoxifenil-homopiperazina a través de una reacción de Buchwald como se proporciona en el **Esquema 3**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 1,70 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 3,10-3,40 (m, 9H), 3,60-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,70-

6,82 (m, 4H), 6,96-7,30 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 10,40 (d, 1H); Pico base por MS a 530,1; Pureza HPLC: 95,89 %.

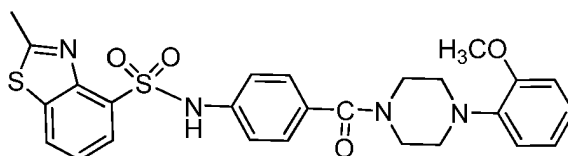
N-(4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (19b)



19b

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 1,70 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 3,10-3,40 (m, 8H), 3,58-3,80 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,70-7,20 (m, 7H), 7,80 (m, 2H), 8,30 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (d, 1H); Pico base por MS a 517,2; Pureza HPLC: 97,60 %.

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

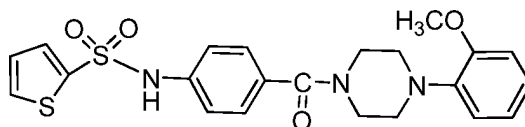


35

- 10 Se preparó cloruro de 2-metilbenzotiazol-4-sulfonilo de acuerdo con la patente de Estados Unidos 4.643.759. El compuesto **35** se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 2**.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 2,80 (s, 3H), 3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,90 (s, 2H), 6,90-7,0 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,6 (1H); Pico base por MS a 523,4; Pureza LCMS: 97,38 %

- 15 **N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)tiofeno-2-sulfonamida (36)**



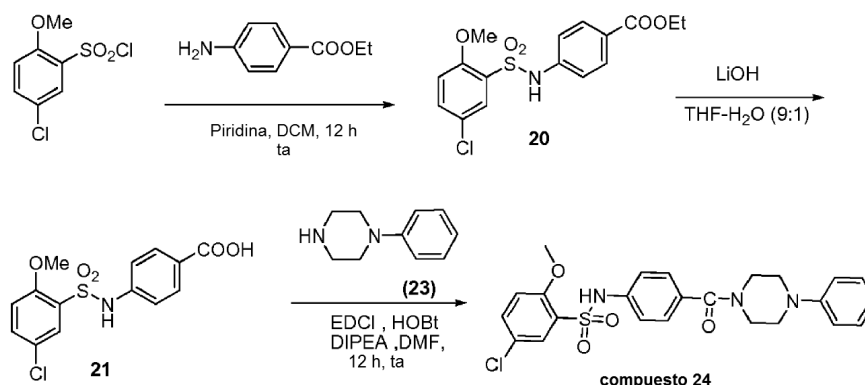
36

El compuesto **36** se preparó a partir de cloruro de tiofeno-2-sulfonilo disponible en el mercado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el **Esquema 2**.

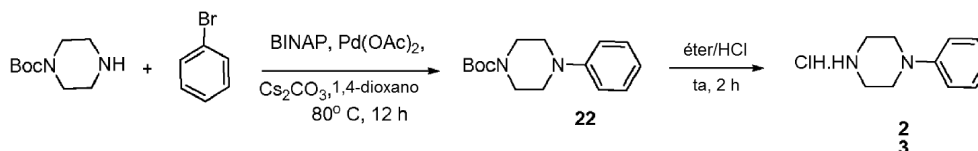
- 20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 2,90-3,00 (s a, 4H), 3,30-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,90-7,0 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 10,70 (s, 1H); Pico base por MS a 458,2; Pureza HPLC: 95,02 %.

Síntesis de análogos de fenilo:

Esquema 4:



Compuesto 22:



Procedimiento para la síntesis del compuesto 20: A una solución de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo (878 mg, 0,00362 moles, 1,5 equiv.) en diclorometano se le añadió una solución de 4-aminobenzoato de etilo (400 mg, 0,00242 moles, 1 equiv.) en una relación 1:1 de piridina y DCM (5 ml/5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El avance de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, y se secó con sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se concentró, se secó, se lavó con éter seguido de n-hexano y se seco para proporcionar **20** en forma de un sólido de color blanquecino (0,8 g, rendimiento del 89 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 1,34 (t, 3H), 4,0 (s, 3H), 4,22-4,32 (c, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,92 (d, 2H).

Procedimiento para la síntesis del compuesto 21: Se añadió LiOH (226 mg, 0,0049 moles, 4 equiv.) a una solución agitada del compuesto **20** (500 mg, 0,0013 moles, 1 equiv.) en una mezcla THF-H₂O (relación 1:1, 30 ml/30 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. El avance de la reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico a pH 4 y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se destiló. El sólido resultante **21** se secó y se usó sin purificación en la siguiente etapa (400 mg, rendimiento del 87 %).

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 3,82 (s, 3H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,88-7,92 (m, 3H), 10,64 (s, 1H), 12,70 (s, 1H).

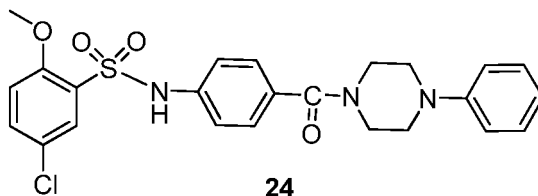
Procedimiento para la síntesis del compuesto 22: La síntesis del compuesto **22** se realizó siguiendo un procedimiento similar al compuesto 5 utilizando bromobenceno en lugar de 2-bromoanisol. MS 263 (pico M+1).

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

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 3,10-3,20 (m, 4H), 3,40-3,42 (m, 4H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,22 (t, 2H), 9,0 (s a, 1H), 9,40 (s a, 2H).

Procedimiento para la síntesis del compuesto 24: A una solución agitada del compuesto **21** (100 mg, 0,00029 moles, 1 equiv.) en DMF (10 ml) se le añadieron EDCl (62 mg, 0,00032 moles, 1,1 equiv.), HOBt (50 mg, 0,00032 moles, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,16 ml, 0,00088 moles, 3 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente una solución del compuesto **23** (59 mg, 0,00029 moles, 1 equiv.) disuelto en DMF y la mitad de equivalente de DIPEA a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante

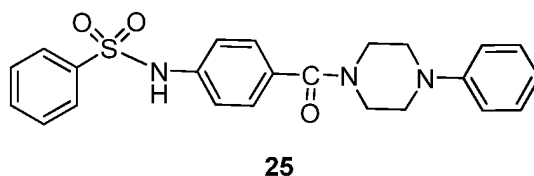
una noche. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cristalización con una mezcla de disolventes de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto **24** con un rendimiento del 24,6 % (35 mg).



5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,62-7,66 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 10,40 (s, 1H); Pico base por MS a 486,0; Pureza HPLC: 97,34 %.

Los compuestos **25 a **30** se prepararon siguiendo un protocolo similar al descrito en el **Esquema 4**.

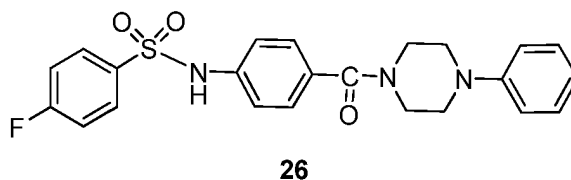
10 **N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)benzenosulfonamida (25)**



El compuesto **25** se preparó usando cloruro de benzenosulfonilo siguiendo un protocolo similar al mostrado en el **Esquema 4**.

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,10-7,35 (m, 6H), 7,50-7,70 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 10,60 (s, 1H); Pico base por MS a 422,0; Pureza HPLC: 97,92 %.

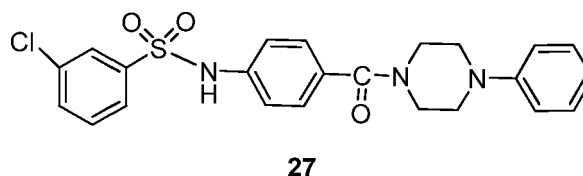
4-Fluoro-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)benzenosulfonamida (26)



El compuesto **26** se hizo usando cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo siguiendo un procedimiento similar al proporcionado en el **Esquema 4**.

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,80 (m a, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 10,6 (s, 1H); Pico base por MS a 440,1; Pureza HPLC: 96,72 %.

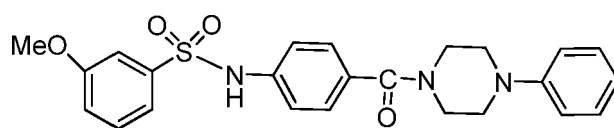
3-Cloro-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)benzenosulfonamida (27)



25 El compuesto **27** se preparó usando cloruro de 3-clorobencenosulfonilo comercial siguiendo un procedimiento similar al proporcionado en el **Esquema 4**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,80 (m a, 4H), 6,80 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,18-7,22 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 10,6 (s, 1H); Pico base por MS a 456,2; Pureza HPLC: 97,25 %.

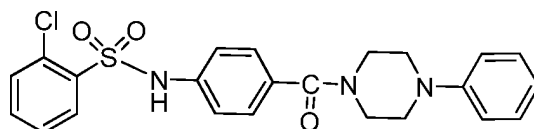
3-Metoxi-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)benzenosulfonamida (28)

**28**

El compuesto **28** se preparó usando cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento general proporcionado en el **Esquema 4**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,14-7,24 (m, 5H), 7,28 (s a, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,50 (t, 1H), 10,6 (s, 1H); Pico base por MS a 452,2; Pureza HPLC: 93,60 %.

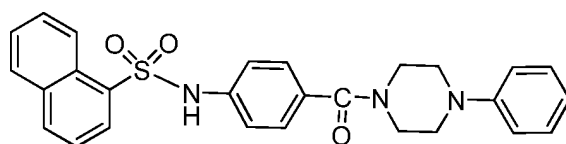
2-Cloro-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonyl)fenil)bencenosulfonamida (29)

**29**

El compuesto **29** se preparó usando cloruro de 2-clorobencenosulfonilo disponible en el mercado de acuerdo con el procedimiento general proporcionado en el **Esquema 4**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,16-7,38 (m, 6H), 7,58 (t, 1H), 7,64 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 10,90 (s, 1H); Pico base por MS a 456,2; Pureza HPLC: 99,21 %.

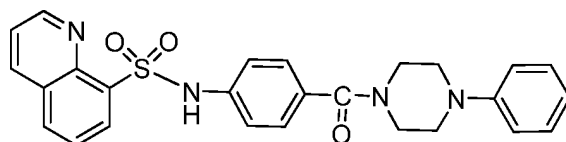
N-(4-(4-fenilpiperazin-1-carbonyl)fenil)naftaleno-1-sulfonamida (30)

**30**

El compuesto **30** se preparó usando cloruro de naftaleno-1-sulfonilo disponible en el mercado de acuerdo con el procedimiento general proporcionado en el **Esquema 4**.

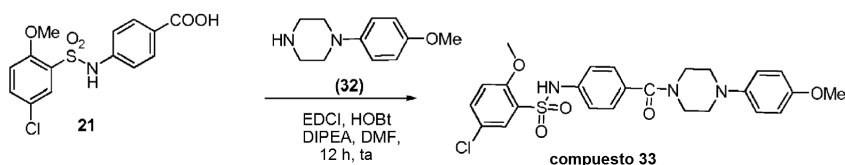
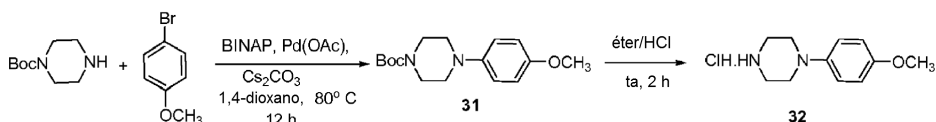
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,10-3,20 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,10 (d, 1H), 8,20-8,30 (m, 2H), 8,76 (d, 1H), 11,0 (s, 1H); Pico base por MS a 472,3; Pureza HPLC: 99,14 %.

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

**30a**

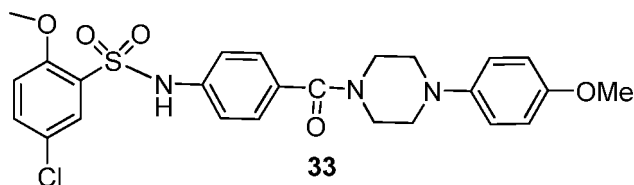
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,00-3,20 (m a, 4H), 3,30-3,70 (s a, 4H), 6,80 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,10-7,22 (m, 6H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Pico base por MS a 473,2; Pureza HPLC: 98,50 %.

25 Síntesis de análogos de 4-metoxi fenilo:

Esquema 5:**Compuesto 31:****Síntesis del compuesto 31:**

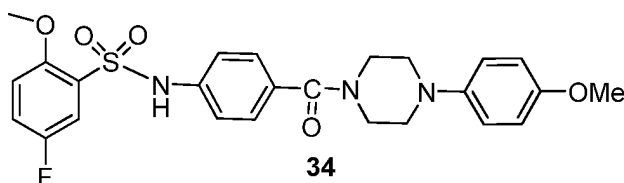
En una solución de 4-bromoanisol (2,0 g, 0,0106 moles, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (30 ml), se purgó gas N₂ durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la adición de Cs₂CO₃ (7,64 g, 0,023 moles, 2,2 equiv.), BINAP (598 mg, 0,00096 moles, 0,09 equiv.), Pd(OAc)₂ (38 mg, 0,00017 moles, 0,016 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (15 mg). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 15 minutos más seguido de la adición de N-Boc-piperazina (2,38 g, 0,0128 moles, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche y se controló por TLC. El exceso de disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó una vez más con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice malla 60-120 (acetato de etilo al 15 %/hexano) para proporcionar 1,5 g (rendimiento del 48,3 %) del compuesto **31**.

Síntesis del compuesto 32: El compuesto **31** se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en 60 ml de éter/HCl. El exceso del disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido resultante se lavó con n-hexano y se secó para obtener 780 mg (rendimiento del 99,7 %) del compuesto **32**.

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

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

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,00 (s a, 4H), 3,40-3,70 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,90 (dd, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,62-7,66 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); Pico base por MS a 557,1; Pureza HPLC: 94,14 %.

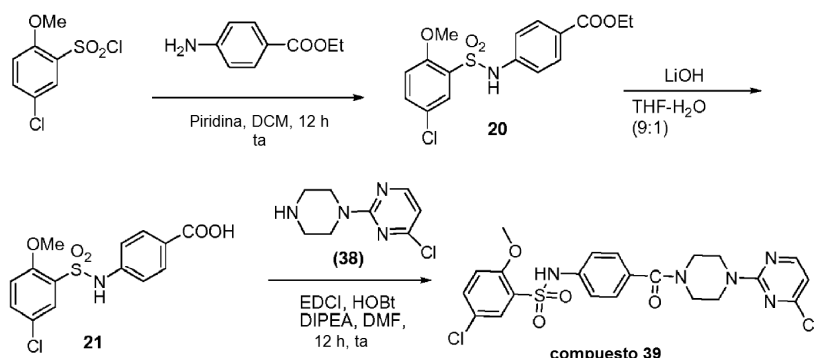
5-Fluoro-2-metoxi-N-(4-(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)benceno-sulfonamida (34)

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

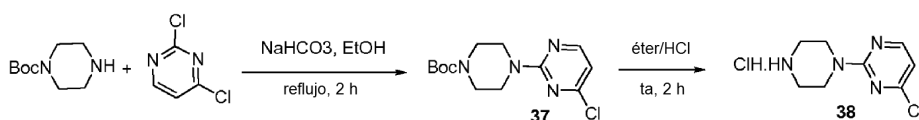
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,00 (s a, 4H), 3,40-3,70 (m, 7H), 3,82 (s, 3H), 6,80-6,90 (dd, 4H), 7,14 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 10,4 (s, 1H); Pico base por MS a 500,2; Pureza HPLC: 95,48 %.

Síntesis de análogos de 4-cloro pirimidina:

Esquema 6:



Compuesto 38:

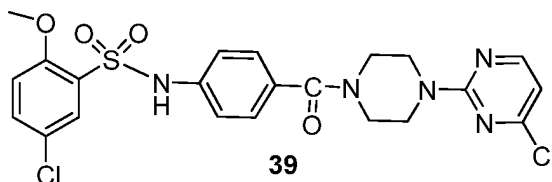


Preparación del compuesto 37: Se disolvieron 2,4-dicloropirimidina (801 mg, 0,0053 mol, 1 equiv.), N-Boc-piperazina (1,0 g, 0,0053 mol, 1 equiv.) y bicarbonato sódico (903 mg, 0,0107 mol, 2 equiv.) en etanol (50 ml) y se agitaron a reflujo durante 1 h. El avance de la reacción se controló por TLC. El exceso de disolvente se eliminó, se disolvió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 15 %-hexano para proporcionar el compuesto del producto acoplado **37** (230 mg).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 1,5 (s, 9H), 3,5 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

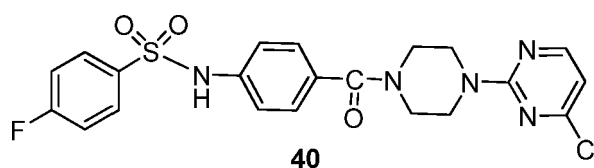
Preparación del compuesto 38: Una solución del compuesto **37** en 20 ml de éter/HCl se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El exceso de disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el material en bruto se lavó con n-pentano y se secó para producir 180 mg del compuesto **38** con un rendimiento cuantitativo.

Preparación del compuesto 39: A una solución agitada del compuesto **21** (109 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml), se le añadieron EDCI (67 mg, 0,35 mmoles, 1,1 equiv.), HOBT (53,7 mg, 0,35, 1,1 equiv.) y DIPEA (2,0 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente una solución del compuesto **38** (75 mg, 0,319 mmoles, 1 equiv.) en 5 ml de DMF y 1,5 equiv. de DIPEA a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre columna de gel de sílice (malla 60-120) usando MeOH al 2 %-DCM para proporcionar 30 mg del compuesto **39** con un rendimiento del 18 %.

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

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 3,35-3,60 (s a, 4H), 3,70-3,78 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); Pico base por MS a 522,1; Pureza HPLC: 96,50 %.

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

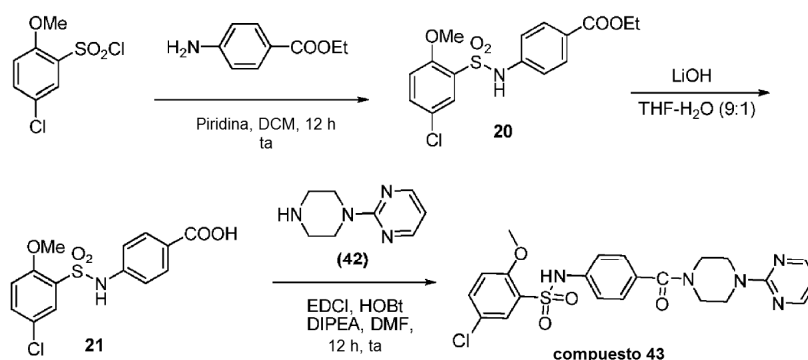


El compuesto **40** se preparó en parte siguiendo los protocolos establecidos para el compuesto **38** por el acoplamiento de pirimidina como se proporciona en el **Esquema 6** y posteriormente siguiendo procedimientos generales como se describe en el **Esquema 4** partiendo de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo.

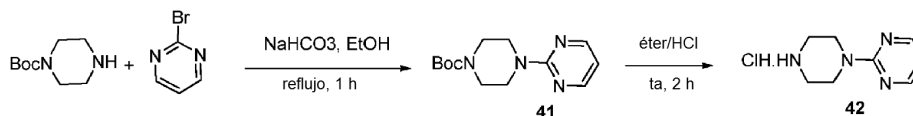
- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 3,35-3,60 (s a, 4H), 3,70-3,78 (m a, 4H), 6,78 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,38 (d, 1H), 10,60 (s, 1H); Pico base por MS a 476,2; Pureza HPLC: 97,89 %.

Síntesis de análogos de 2-pirimidina

Esquema 7:



Compuesto 42:



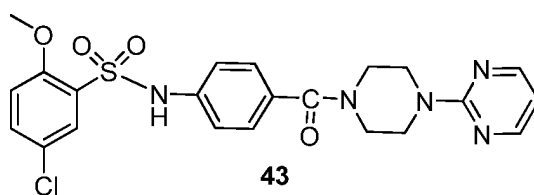
- 10 **Preparación del compuesto 41:** A una solución de 2-bromopirimidina (500 mg, 0,003144 moles, 1 equiv.) en etanol (50 ml) se le añadió bicarbonato sódico (528 mg, 0,0062 moles, 2 equiv.) seguido de N-Boc-piperazina (585 mg, 0,0031 moles, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a reflujo durante 1 h y se controló por TLC.

Después de que se completara, el exceso de disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se lavó con hexano y se secó para obtener 400 mg del compuesto **41** (rendimiento del 48 %).

- 15 **Preparación del compuesto 42:** Una solución del compuesto **41** (400 mg) en éter/HCl (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 y se controló por TLC. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto **42** (300 mg, rendimiento del 98 %) que se lavó posteriormente con hexano y se usó sin purificación.

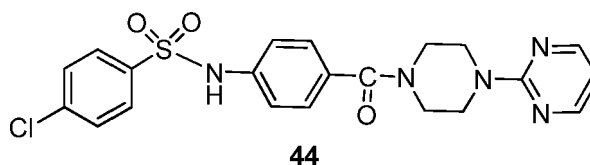
- 20 **Preparación del compuesto 43:** A una solución del compuesto **21** (100 mg, 0,00029 moles, 1 equiv.) en DMF (15 ml) se le añadieron EDCI (61,5 mg, 0,00032 moles, 1,1), HOBt (49,28 mg, 0,00032 moles, 1,1 equiv.) y 1,5 equivalentes de DIPEA a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto, se le añadió una solución del compuesto **42** en DMF (5 ml) y 2 equiv. de DIPEA a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (malla 230-400) con MeOH al 3 %/DCM para producir el compuesto **43** con un rendimiento del 31,6 % (45 mg).
- 25

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



¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,35-3,70 (m a, 4H), 3,70-3,80 (m a, 4H), 3,82 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,62-7,66 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,40 (s, 2H), 10,5 (s, 1H); Pico base por MS a 488,3; Pureza HPLC: 97,47 %.

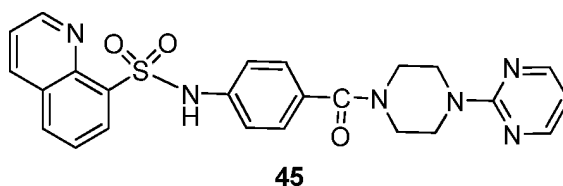
5 **4-Cloro-N-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)bencenosulfonamida (44)**



El compuesto **44** se preparó a partir de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo siguiendo el protocolo descrito en el **Esquema 7** y utilizando el procedimiento general descrito en el **Esquema 4**.

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,35-3,70 (m a, 4H), 3,70-3,80 (m a, 4H), 6,62 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,40 (d, 2H), 10,62 (s, 1H); Pico base por MS a 458,2; Pureza HPLC: 98,41 %.

N-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (45)

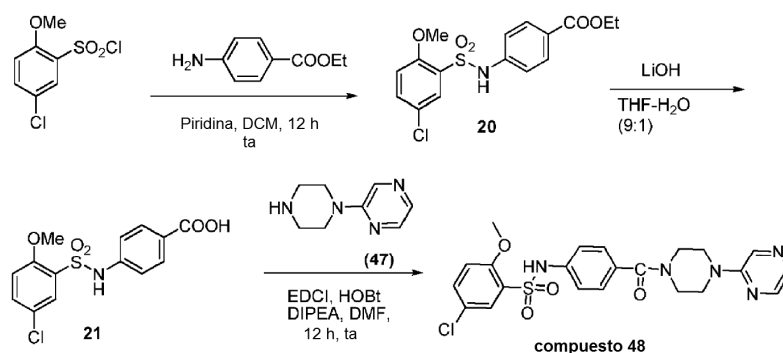


El compuesto **45** se preparó a partir de cloruro de 4-clorobencenosulfonilo siguiendo el protocolo descrito en el **Esquema 7** usando el procedimiento general proporcionado en el **Esquema 4**.

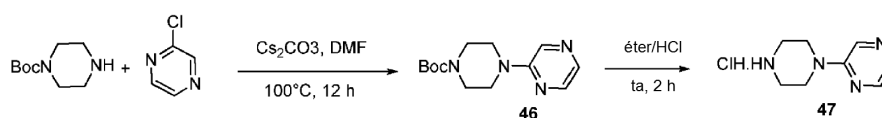
15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,30-3,80 (m a, 8H), 6,62 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Pico base por MS a 475,2; Pureza HPLC: 99,52 %.

Síntesis de análogos de pirazina:

Esquema 8:



Compuesto 47:

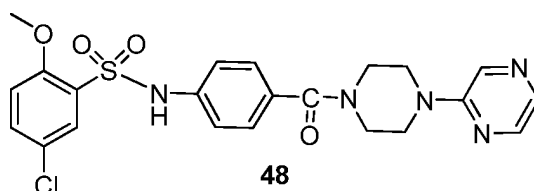


Preparación del compuesto 46: A una solución de 2-cloropirazina (500 mg, 0,0027 moles, 1 equiv.) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,7 g, 0,0052 moles, 2 equiv.) seguido de N-Boc-piperazina (506,8 mg, 0,0027 moles, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h y se controló por TLC. Después de que se completara, el exceso de disolvente se eliminó a presión reducida y el material en bruto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El material en bruto se lavó, se purificó sobre gel de sílice (malla 60-120) usando acetato de etilo al 30 %-hexano para proporcionar 400 mg del compuesto **46** (rendimiento del 44,1 %).

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

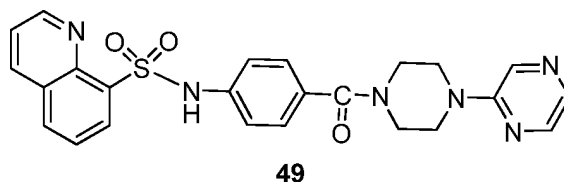
Preparación del compuesto 48: A una solución del compuesto **21** (100 mg, 0,00029 moles, 1 equiv.) en DMF (15 ml) se le añadieron EDCI (61,5 mg, 0,00032 moles, 1,1), HOBt (49,28 mg, 0,00032 moles, 1,1 equiv.) y 1,5 equivalentes de DIPEA a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto, se le añadió una solución del compuesto **47** (58,7 mg, 0,00029 moles, 1 equiv.) en DMF (5 ml) y 3 equiv. de DIPEA a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó posteriormente sobre gel de sílice (malla 60-120) con acetato de etilo para producir el compuesto **48** con un rendimiento del 31,6 % (45 mg).

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



¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,35-3,70 (m a, 8H), 3,82 (s, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,62-7,68 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,10 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); Pico base por MS a 488,2; Pureza HPLC: 92,55 %.

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

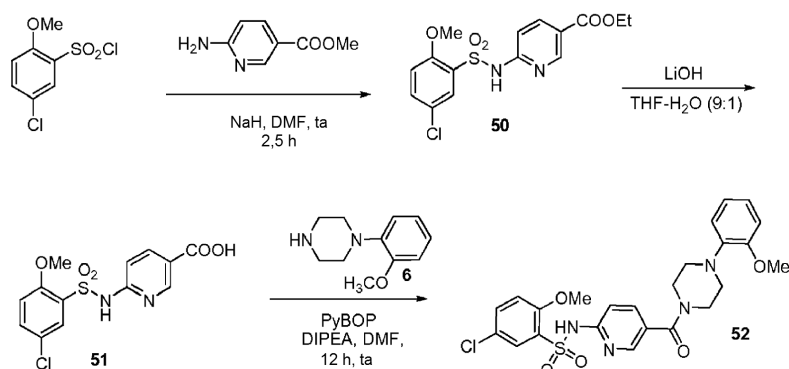


El compuesto **49** se preparó a partir de cloruro de quinolin-8-sulfonilo como se describe en el **Esquema 8** usando el procedimiento general proporcionado en el **Esquema 4**.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,35-3,70 (m a, 8H), 7,12 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); Pico base por MS a 475,2; Pureza HPLC: 98,10 %.

Síntesis de análogos de piridina:

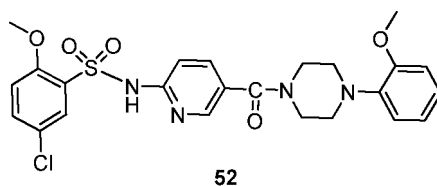
Esquema 9:



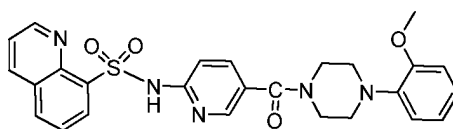
Preparación del compuesto 50: A una suspensión de NaH (94 mg, 3,94 mmol, 2 equiv.) en DMF (20 ml) se le añadió 2-amino-piridina-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,97 mmol, 1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (570 mg, 2,36 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La reacción se controló por TLC que mostró que quedaba un 50 % del material de partida y la continuación de la reacción no mostró mejora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto **50** que contenía un 50 % del éster de partida se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

Preparación del compuesto 51: A una solución del compuesto **50** (270 mg) en THF/H₂O se le añadió hidróxido de litio (0,160 g, 5 equiv., 3,786 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El ácido en bruto **51** (90 mg, rendimiento del 36 %) se usó sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 52: A una solución del compuesto **51** (90 mg, 0,263 mmol, 1 equiv.) en DMF (15 ml) se le añadió PyBOP (205 mg, 0,395 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 5 minutos. A esto, se le añadió una solución del compuesto **6** (60,2 mg, 0,2635 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de DMF y 3 equiv. de DIPEA a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completara, el exceso de disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando MeOH al 1-2 %/DCM para producir el compuesto **52** con un rendimiento del 33 % (45 mg).

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

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 3,00 (s a, 4H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 3,9 (s, 6H), 6,90 (s, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,80-7,82 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 11,4 (s a, 1H); Pico base por MS a 517,2; Pureza HPLC: 97,65 %.

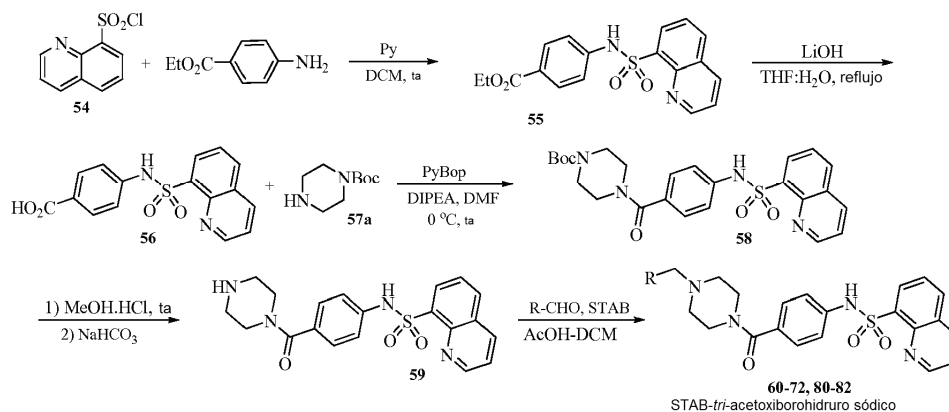
N-(5-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (53)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 2,90 (s a, 4H), 3,40-3,70 (m a, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,80-7,20 (m, 5H), 7,60-7,80 (m, 3H),

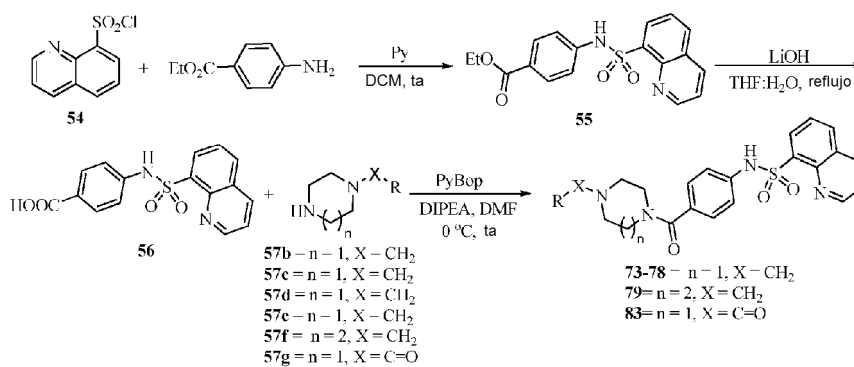
8,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (d, 2H), 9,0 (s, 1H); Pico base por MS a 504,2; Pureza HPLC: 98,92 %.

Síntesis de análogos de bencilo

Esquema 10

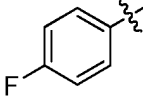
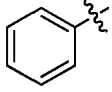
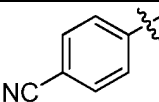
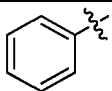
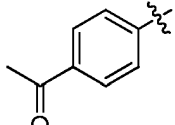
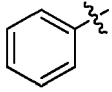
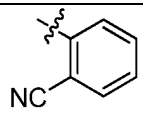
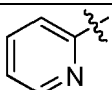
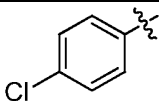
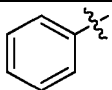
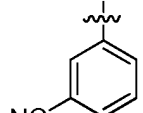

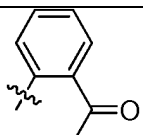
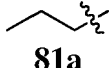
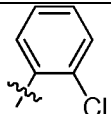
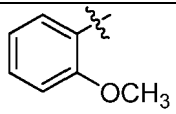
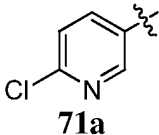
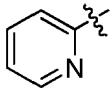


Esquema 11



5 Tabla 2

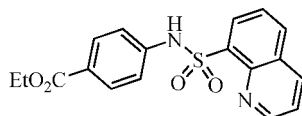
S. N.º	R	R'	n	S. N.º	R	R'	n
60		H	1	72		H	1
61		H	1	73		H	1
62		H	1	74		H	1

S. N.º	R	R'	n	S. N.º	R	R'	n
63	 63a	H	1	75	 75a	H	1
64	 64a	H	1	76	 75a	Na ⁺	1
65	 65a	H	1	77	 75a	CH ₃ SO ₃	1
66	 66a	H	1	78	 78a	H	1
67	 67a	H	1	79	 75a	H	2
68	 68a	H	1	80	 80a	H	1
69	 69a	H	1	81	 81a	H	1
70	 70a	H	1	82	 82a	H	1
71	 71a	H	1	83	 83a	H	1

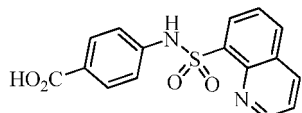
Preparación del compuesto 55:

A una solución de 4-aminobenzoato de etilo (16 g, 96,85 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se le añadió cloruro de sulfonilo **54** (27,56 g, 121,07 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h. Tras la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con DCM, se lavó con agua seguido de HCl 1 N. Después, la capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ y se

concentró a presión reducida para proporcionar el producto **55** con un rendimiento del 98 % (34 g).



Preparación del compuesto 56:

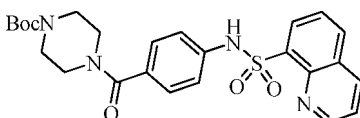


5 A una solución de sulfonamida **55** (34 g, 95,5 mmol) en THF y agua (1:1) se le añadió LiOH (20 g, 47,66 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se filtró. Después, el sólido obtenido se lavó con Et2O y se destiló azeotrópicamente con tolueno a presión reducida para proporcionar el producto de ácido **56** (30 g, rendimiento del 95,8 %).

10 **Procedimiento general para el compuesto 57b-57f (Esquema 11):** A una solución de N-Boc piperazina en DMF, se le añadió el bromuro correspondiente, R-Br (R = 20-23, véase la Tabla 1) seguido de la adición de K2CO3. La mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante 3 días. Después de la finalización de la reacción, la DMF se eliminó a presión reducida, el residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na2SO4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los productos **57b-57f** con buenos rendimientos.

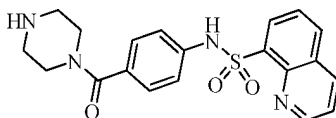
Preparación del compuesto 57g (Esquema 2): La síntesis del compuesto **57g** se hizo a partir de ácido 2-picolínico (1,0 g, 8,12 mmol) siguiendo un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto **58** en el esquema 10 usando la amina N-Boc piperazina para proporcionar el producto **57g** con un rendimiento del 76,10 % (1,80 g).

20 **Preparación del compuesto 58:**



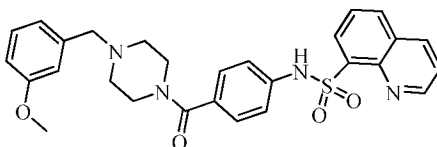
25 A una solución de ácido **56** (2,0 g, 6,09 mmol) en DMF, se le añadió PyBoP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4,75 g, 9,14 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. Esto se siguió de la adición de amina **57a** (1,13 g, 6,09 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N2 y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na2SO4, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **58** con un rendimiento del 66% (2,0 g).

Preparación del compuesto 6:



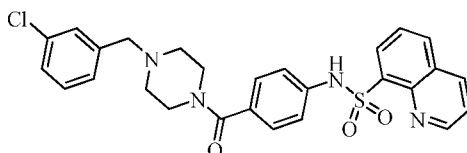
30 A una solución de MeOH-HCl, se le añadió amina Boc-prottegida 5 (2 g, 4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, se lavó con agua seguido de la adición de NaHCO3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na2SO4 y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto **6** (1,5 g, rendimiento del 94,30 %).

35 **Preparación del compuesto 60:**



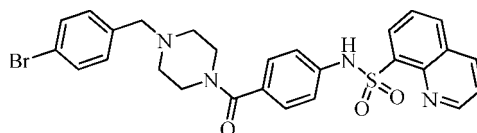
A una solución de amina **59** (0,1 g, 0,25 mmoles) y aldehído **60a** (0,04 g, 0,27 mmol) en DCM, se le añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Después, se añadió STAB (0,26 g, 1,26 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **60** (0,05 g, rendimiento del 38,40 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,84 (s, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 517 (pico M+1).

10 **Preparación del compuesto 61:**



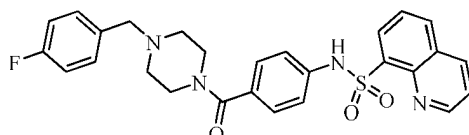
La síntesis del compuesto **61** se realizó usando el compuesto **59** (0,10 g, 0,25 mmol) y siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **61a** para proporcionar el producto **61** con un rendimiento del 30,40 % (0,040 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 3H), 7,25 (d, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 521 (pico M+1).

Preparación del compuesto 62:



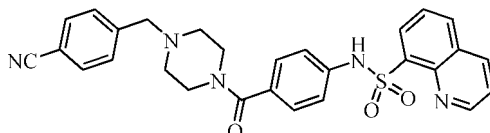
La síntesis del compuesto **62** se realizó utilizando el compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol) siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **62a** para proporcionar el producto **62** con un rendimiento del 35,00 % (0,040 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (d a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,67 (s a, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,48-7,63 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 567 (pico M+2).

Preparación del compuesto 63:



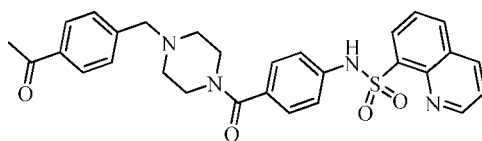
La síntesis del compuesto **63** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **63a** para proporcionar el producto **63** con un rendimiento del 59,00 % (0,06 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (d a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,67 (s a, 2H), 7,02 (t, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,49-7,63 (m, 2H), 7,51-7,66 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 505 (pico M+1).

Preparación del compuesto 64:



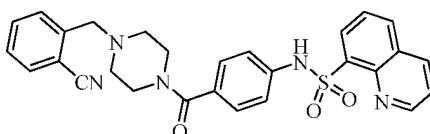
La síntesis del compuesto **64** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **64a** para proporcionar el producto **64** con un rendimiento del 48,54 % (0,05 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,71 (s a, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 512 (pico M+1).

Preparación del compuesto 65:



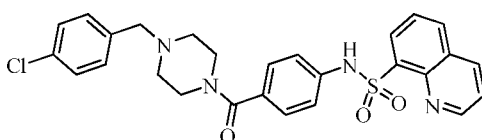
- 5 La síntesis del compuesto **65** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **65a** para proporcionar el producto **65** con un rendimiento del 28,00 % (0,03 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (d a, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,29 (s a, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,76 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,51-7,68 (m, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 529 (pico $M+1$).

Preparación del compuesto 66:



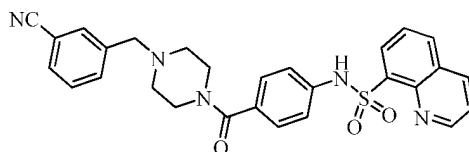
- 10 La síntesis del compuesto **66** se hizo siguiendo el procedimiento similar al mencionado para el compuesto **60** usando el aldehído **66a** para proporcionar el producto con un rendimiento del 38,80 % (0,04 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (s a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,71 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,51-7,66 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 512 (pico $M+1$).

Preparación del compuesto 67:



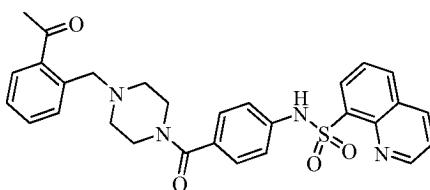
- 15 La síntesis del compuesto **67** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **67a** para proporcionar el producto con un rendimiento del 38 % (0,04 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (D, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 8,03 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 521 (pico $M+1$).

Preparación del compuesto 68:

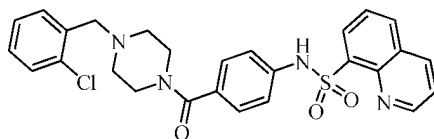


- 25 La síntesis del compuesto **68** se realizó siguiendo un procedimiento similar descrito para el compuesto **60** usando el aldehído **68a** para proporcionar el producto requerido con un rendimiento del 38 % (0,04 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,43 (d a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,68 (s a, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,50-7,69 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 512 (pico $M+1$).

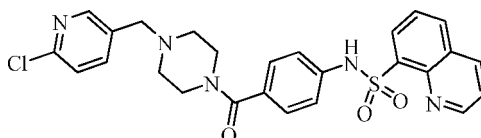
Preparación del compuesto 69:



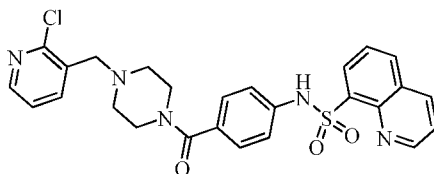
- 30 La síntesis del compuesto **69** se hizo siguiendo el procedimiento similar al mencionado para el compuesto **60** usando el aldehído **69a** para proporcionar el producto requerido con un rendimiento del 37,70 % (0,04 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (s a, 4H), 2,52 (s, 3H), 3,26 (s a, 2H), 3,61 (s a, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 529 (pico $M+1$).

Preparación del compuesto 70:

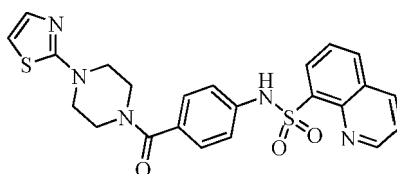
5 La síntesis del compuesto **70** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **70a** para proporcionar el producto con un rendimiento del 28,50 % (0,03 g) a partir del compuesto **6** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (d a, 4H), 3,35 (s a, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,08-7,26 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 521 (pico M+1).

Preparación del compuesto 71:

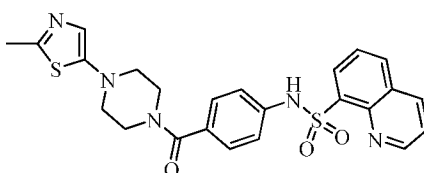
10 La síntesis del compuesto **71** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** usando el aldehído **71a** para proporcionar el producto requerido con un rendimiento del 57,00 % (0,06 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,63 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 522 (pico M+1).

15 Síntesis del compuesto 72:

20 La síntesis del compuesto **72** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **7a** usando el aldehído **72a** para proporcionar el producto con un rendimiento del 38,80 % (0,04 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (s a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 522 (pico M+1).

Preparación del compuesto 73:

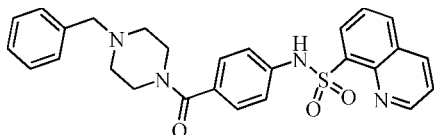
25 La síntesis del compuesto **73** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el esquema 10 usando amina **57b** para proporcionar el producto **73** con un rendimiento del 73,27 % (0,08 g) a partir del compuesto **56** (0,08 g, 0,24 mmoles). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,44 (s a, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,76 (s a, 4H), 6,84 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1).

Preparación del compuesto 74:

30 La síntesis del compuesto **74** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58**

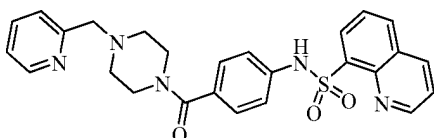
en el esquema 10 usando amina **57c** para proporcionar el producto **74** con un rendimiento del 33,45 % (0,09 g) a partir del compuesto **56** (0,18 g, 0,54 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,45 (s, 3H), 2,99 (s a, 4H), 3,55 (s a, 4H), 6,78 (s, 1H), 7,14 (dd, 4H), 7,66-7,75 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1).

5 **Preparación del compuesto 75:**



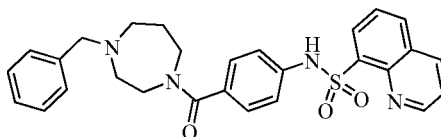
10 La síntesis del compuesto **75** se hizo siguiendo el procedimiento similar al mencionado para el compuesto **58** en el esquema 10 usando la amina **57d** para proporcionar el producto **75** con un rendimiento del 43,85 % (0,10 g) a partir del compuesto **56** (0,15 g, 0,47 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,73 (s a, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,22-7,38 (m, 8H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); MS: 487 (pico M+1).

Preparación del compuesto 76:



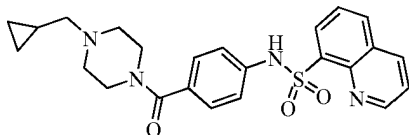
15 La síntesis del compuesto **76** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el esquema 10 usando amina **57e** para proporcionar el producto **76** con un rendimiento del 26,31 % (0,06 g) a partir del compuesto **56** (0,23 g, 0,70 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,15 (s a, 4H), 3,82 (s a, 4H), 4,21 (s, 2H), 7,12 (dd, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,52-7,67 (m, 3 H), 7,82 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (d, 2H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 488 (pico M+1).

Preparación del compuesto 77:



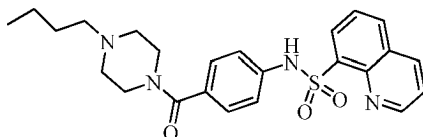
20 La síntesis del compuesto **77** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el esquema 10 usando amina **57f** para proporcionar el producto **77** con un rendimiento del 21,14 % (0,07 g) a partir del compuesto **56** (0,17 g, 0,51 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,71 (s a, 1H), 1,80 (s a, 1H), 2,53 (d a, 2H), 2,71 (d a, 2H), 3,38 (s a, 2H), 3,57-3,69 (m, 4H), 7,02 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 7,59-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 501 (pico M+1).

Preparación del compuesto 78:



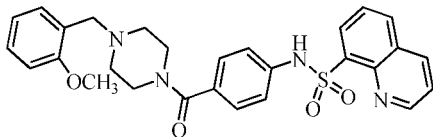
30 La síntesis del compuesto **78** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** en el esquema 10 usando el aldehído **24** para proporcionar el producto requerido con un rendimiento del 48,61 % (0,035 g) a partir del compuesto **59** (0,07 g, 0,16 mmol). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,04 (d, 2H), 0,54 (d, 2H), 0,80-0,90 (m 1H), 2,24 (d, 2H), 2,48 (d a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H), 7,12 (dd, 4H), 7,49-7,64 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 451 (pico M+1).

Preparación del compuesto 81:



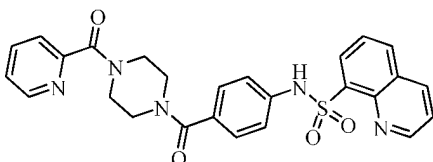
La síntesis del compuesto **81** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** en el esquema **10** usando el aldehído **81a** para proporcionar el producto **81** con un rendimiento del 43,26 % (0,045 g) a partir del compuesto **6** (0,1 g, 0,23 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H), 1,25-1,39 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,42 (s a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,70 (s a, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,16 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 453 (pico M+1).

Preparación del compuesto **82**:



La síntesis del compuesto **82** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **60** en el esquema **10** usando el aldehído **82a** para proporcionar el producto con un rendimiento del 48,73 % (0,06 g) a partir del compuesto **59** (0,08 g, 0,20 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,39 (s a, 2H), 2,56 (s a, 2H), 3,39 (s a, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,75 (s a, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,24-7,31 (m, 2H), 8,02(d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,17 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 517 (pico M+1).

Preparación del compuesto **83**:



La síntesis del compuesto **83** se realizó siguiendo un procedimiento similar como se describe para el compuesto **58** en el esquema 10 usando la amina **57 g** para proporcionar el producto con un rendimiento del 22,72 % (0,05 g) a partir del compuesto **56** (0,14 g, 0,43 mmol). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s a, 8H), 7,05 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s a, 1H), 9,17 (d, 1H); MS: 480 (pico M+1); MS: 502 (pico M+1).

20 Preparación de la sal sódica **76**:

A una solución de sulfonamida **75** (0,05 g, 0,10 mmol) en Metanol, Se añadió NaOH (0,04 g, 0,10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente correspondiente se eliminó a presión reducida. Esto se siguió de la adición de Et₂O (5 ml) y su eliminación posterior. La adición y eliminación de Et₂O se realizó varias veces para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido con un rendimiento del 84,61 % (0,04 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,40 (s a, 2H), 3,59 (s a, 8H), 6,77 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,25-8,32 (m, 2H), 8,98 (d, 1H); MS: 509 (pico M+1).

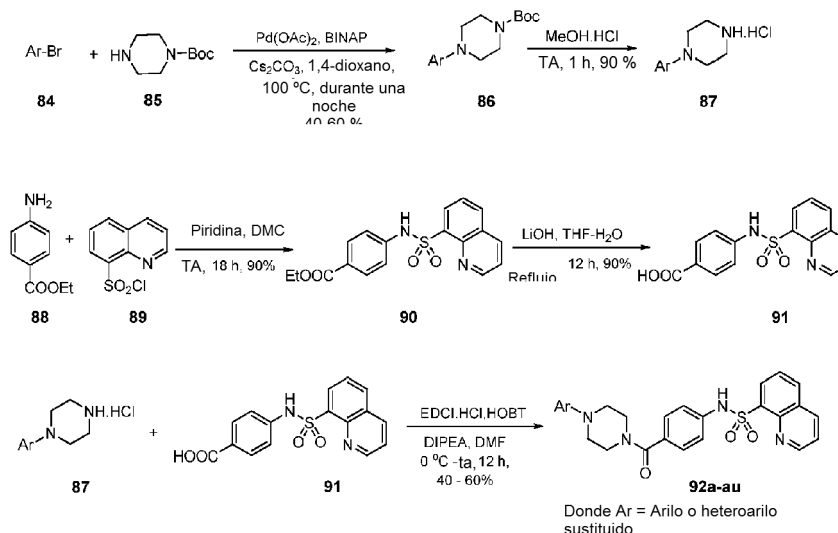
Preparación de la sal mesilato **77**:

A una solución de sulfonamida **75** (0,05 g, 0,10 mmol) en DCM, se le añadió CH₃SO₃H (0,10 g, 0,10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente correspondiente se eliminó a presión reducida seguido de la adición de Et₂O (5 ml) y su eliminación posterior. La adición y la eliminación de Et₂O se realizó varias veces (3 x 5 ml) para proporcionar el producto deseado con un rendimiento del 59,32 % (0,035 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,02 (s a, 3H), 3,25 (s a, 3H), 4,23 (s, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,10 (d, 1H); MS: 487 (pico M+1).

Síntesis de análogos de N4-aril/heteroarilo piperazina

Esquema

12



Procedimiento general para el compuesto 86: Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**84**, 2,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmol), acetato de paladio (0,0096 g, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (1,40 g, 4,3 mmol) y la purga de nitrógeno continuó durante 20 min más y finalmente se añadió N-Boc piperazina (**85**, 0,4 g, 2,15 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando acetato de etilo al 10 %-hexano para producir el compuesto **86** (40-60 %).

Procedimiento general para el compuesto 87: Se recogió N¹-Boc-N⁴-arilpiperazina (**86**, 1,075 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añadió HCl metanólico (20 ml, 20 %), dando como resultado la formación de una solución homogénea y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se lavó repetidamente con acetato de etilo y después se secó bien para obtener el compuesto **87** (90 %) en forma de un sólido de color blanco.

Procedimiento para la preparación de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo 90: A una solución de 4-amino benzoato de etilo (**88**, 5,0 g, 30,16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml) se le añadió cloruro de quinolin-8-sulfonilo (**89**, 8,24 g, 36,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), una solución HCl 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se codestiló con tolueno para retirar los remanentes de piridina y se secó para producir la sulfonamida **90** (11,58 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino y se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Datos analíticos para el compuesto 90: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (3H, t), 4,19 (2H, c), 7,20 (2H, m), 7,60-7,80 (4H, m), 8,30 (1H, m), 8,40-8,50 (2H, m), 9,10 (1H, m), 10,8 (1H, s); MS: *m/z* 357,4 (*M*+1)⁺.

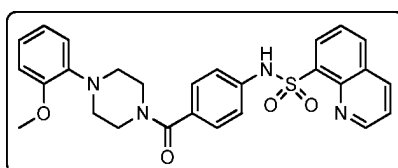
Procedimiento para la preparación de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico 91: Se disolvió 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (**90**, 10 g, 28,08 mmol) en una mezcla de THF-agua (100:100 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió LiOH (5,89 g, 14,0 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y después se acidificó con HCl diluido. La suspensión resultante se filtró y el residuo se codestiló con tolueno. Este producto después se secó al vacío para producir ácido carboxílico **91** (8,28 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Datos analíticos para el compuesto 91: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,10 (2H, m), 7,60-7,80 (4H, m), 8,25 (1H, m), 8,40-8,60 (2H, m), 9,10 (1H, m), 10,7 (1H, s a), 12,6 (1H, s a); MS: *m/z* 329,3 (*M*+1)⁺.

5 **Procedimiento general para el compuesto 92:** A una solución agitada del ácido carboxílico (**91**, 0,61 mmol) en DMF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (0,129 g, 0,671 mmol), HOBT (0,91 g, 0,671 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió hidrocloreto de amina (**87**, 0,61 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) o HPLC preparativa para producir la amida (**92a-as**) (40-60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

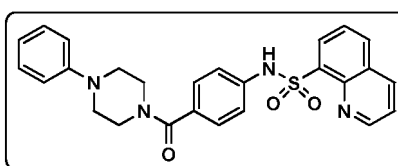
10 **Procedimiento general para el compuesto (92at, 92au y 92av):** A una solución de análogo de N⁴-aril piperazina (0,39 mmol) en una mezcla de metanol-DCM (para la sal sódica) o DCM (para la sal mesilato) se le añadió hidróxido sódico en metanol (0,39 mmol) o cloruro de metanosulfonilo (0,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se evaporó el disolvente a presión reducida. Después, el residuo en bruto se lavó secuencialmente con éter y n-pentano para producir la sal deseada en forma de un sólido de color blanco.

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



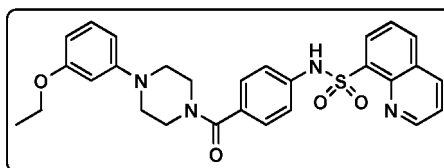
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,42 (s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,15-7,20 (dd, 4H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,40-3,78 (m a, 4H), 2,80-3,00 (s a, 4H); Pureza HPLC: 97,11 %; MS, m/z observado 503,2 (M+1)⁺.

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



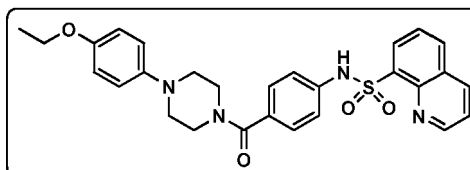
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,42 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 6H), 6,90 (d, 2H), 6,80 (t, 1H), 3,30-3,70 (s a, 4H), 3,00-3,20 (m a, 4H); Pureza HPLC: 98,50 %; MS, m/z observado 473,2 (M+1)⁺.

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

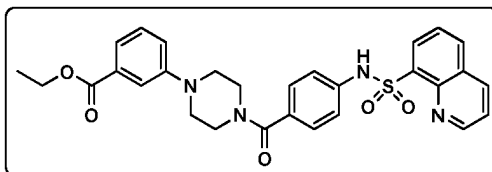


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,05-7,20 (m, 5H), 6,50 (m, 3H), 4,00 (c, 2H), 3,40-3,90 (s a, 4H), 3,00-3,20 (m a, 4H), 1,40 (t, 3H); Pureza HPLC: 99,74 %; MS, m/z observado 517,40 (M+1)⁺.

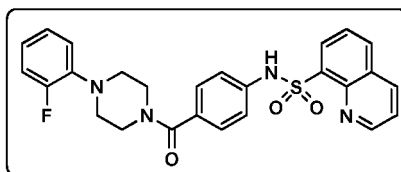
30 **N-(4-(4-(4-etoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92d):**



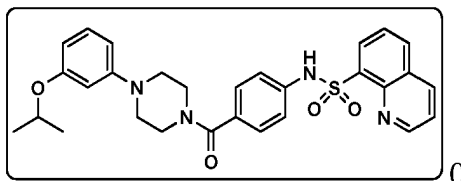
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,18 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (m, 4H), 4,00 (c, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,00 (m a, 4H), 1,4 (t, 3H); Pureza HPLC: 99,36 %; MS, m/z observado 517,40 (M+1)⁺.

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

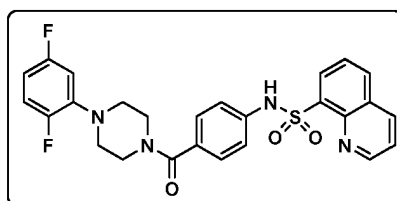
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,20 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (m, 3H), 4,40 (c, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,20 (m a, 4H), 1,4 (t, 3H); Pureza HPLC: 99,65 %; MS, *m/z* observado 545,35 (*M+1*)⁺

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

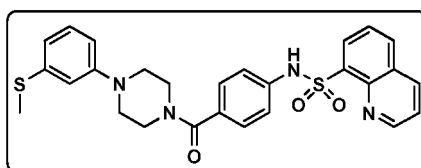
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,40-3,80 (m a, 4H), 3,15 (m a, 4H); Pureza HPLC: 99,16 %; MS, *m/z* observado 491,35 (*M+1*)⁺

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

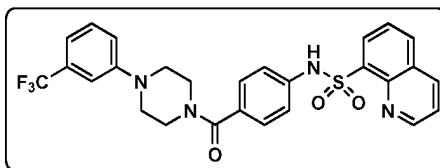
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,45 (m, 3H), 3,40-3,80 (m a, 4H), 3,15 (m a, 4H); Pureza HPLC: 99,45 %; MS, *m/z* observado 531,40 (*M+1*)⁺

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

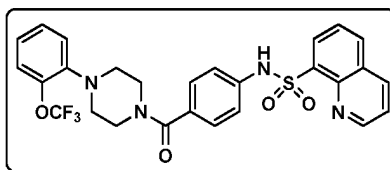
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,00 (m a, 4H); Pureza HPLC: 99,94 %; MS, *m/z* observado 509,30 (*M+1*)⁺

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

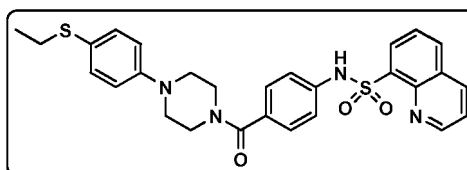
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H), 2,45 (s, 3H); Pureza HPLC: 99,98 %; MS, *m/z* observado 519,30 (*M+1*)⁺

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

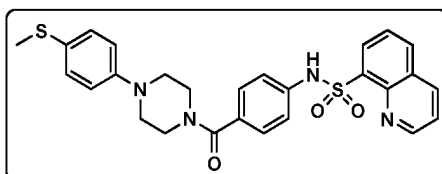
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H); Pureza HPLC: 99,63 %: MS, m/z observado 541,25 ($M+1$) $^+$.

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

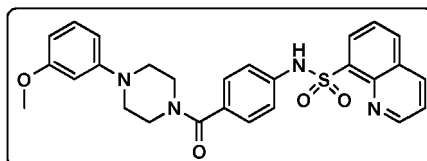
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 6,95-7,15 (m, 4H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H); Pureza HPLC: 99,89 %: MS, m/z observado 557,35 ($M+1$) $^+$.

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

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H), 2,90 (c, 2H), 1,15 (t, 3H); Pureza HPLC: 98,53 %: MS, m/z observado 533,35 ($M+1$) $^+$.

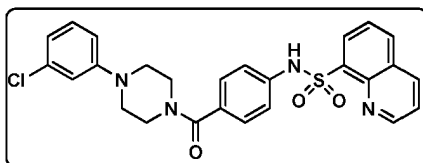
N-(4-(4-(4-(metiltio)fenil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92m):

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,40 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,85 (d, 2H), 3,20-3,70 (m a, 4H), 3,05 (m a, 4H), 2,35 (s, 3H); Pureza HPLC: 91,00 %: MS, m/z observado 518,50 ($M+1$) $^+$.

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

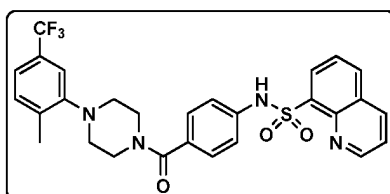
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,45 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,20-3,70 (m a, 4H), 3,05 (m a, 4H); Pureza LCMS: 100,00 %: MS, m/z observado 503,35 ($M+1$) $^+$.

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



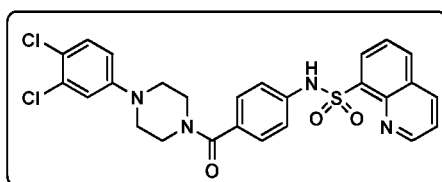
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 3,40-3,85 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H); Pureza LCMS: 97,15 %: MS, m/z observado 507,30 ($M+1$) $^+$.

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



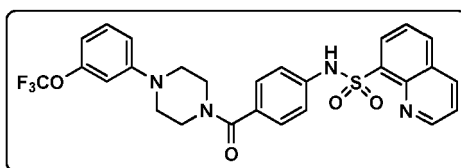
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 3,40-3,85 (m a, 4H), 2,85 (m a, 4H), 2,35 (s, 3H); Pureza LCMS: 99,65 %: MS, m/z observado 555,35 ($M+1$) $^+$.

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



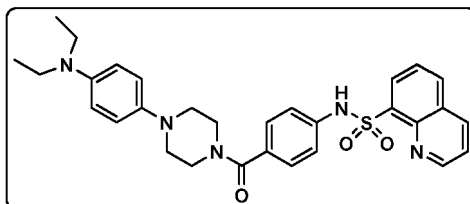
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 3,20-3,65 (m a, 4H), 3,10 (s a, 4H); Pureza HPLC: 93,48 %: MS, m/z observado 542,35 ($M+1$) $^+$.

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



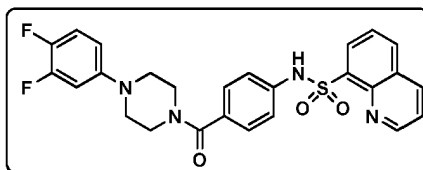
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,10 (s a, 4H); Pureza HPLC: 90,37 %: MS, m/z observado 557,50 ($M+1$) $^+$.

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



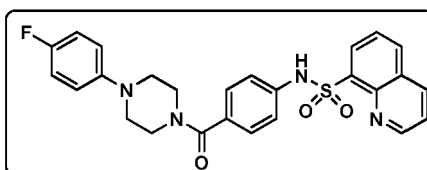
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,3 (c, 4H), 2,80-3,10 (m a, 4H), 1,1 (t, 6H); Pureza HPLC: 97,59 %: MS, m/z observado 544,50 ($M+1$) $^+$.

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



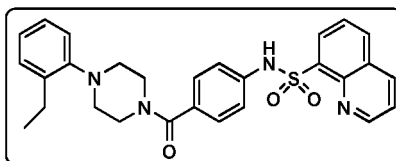
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,00 (s a, 4H); Pureza HPLC: 99,73 %; MS, m/z observado 509,55 ($M+1$) $^+$

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



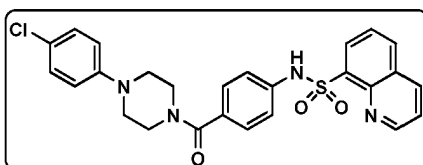
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,00 (s a, 4H); Pureza HPLC: 97,39 %; MS, m/z observado 491,25 ($M+1$) $^+$.

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



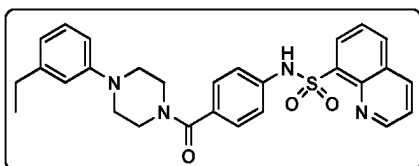
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05-7,30 (m, 7H), 7,00 (d, 1H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 2,80 (m a, 4H), 2,7 (c, 2H), 1,20 (t, 3H); Pureza HPLC: 98,85%; MS, m/z observado 501,05 ($M+1$) $^+$.

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



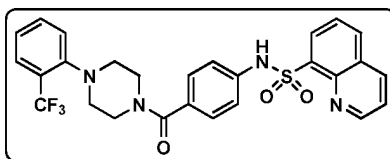
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H); Pureza LCMS: 99,88 %; MS, m/z observado 507,25 ($M+1$) $^+$.

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



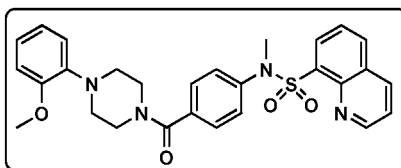
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,75 (m, 3H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H), 2,6 (c, 2H), 1,2 (t, 3H); Pureza LCMS: 96,79%; MS, m/z observado 501,30 ($M+1$) $^+$

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



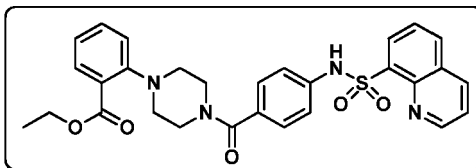
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,40-3,90 (m a, 4H), 2,90 (m a, 4H); Pureza HPLC: 99,65%; MS, m/z observado 541,15 ($M+1$) $^+$.

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



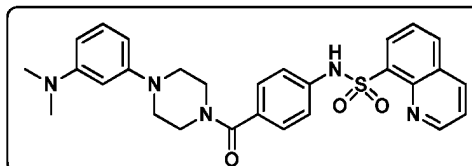
^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,30-3,80 (m a, 4H), 2,80-3,00 (m a, 4H); Pureza HPLC: 97,68%; MS, m/z observado 517,3 ($M+1$) $^+$.

10 **2-(4-(4-(N-metilquinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-il)benzoato de etilo (92aa):**



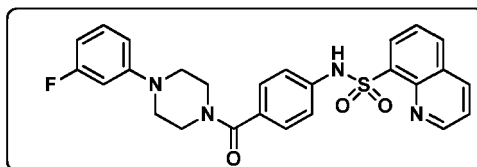
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,43 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 4,22 (c, 2H), 3,30-3,80 (m a, 4H), 2,80-3,00 (m a, 4H), 1,25 (t, 3H); Pureza LCMS: 97,43%; MS, m/z observado 545,1 ($M+1$) $^+$, 567,1 ($M+23$).

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



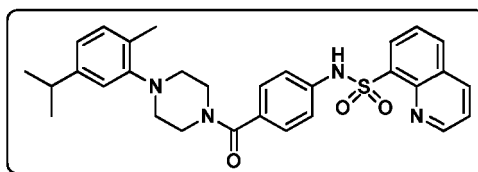
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,11-9,16 (d, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,22-8,55 (d, 2H), 8,02-8,06 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,02-7,32 (m, 6H), 6,20-6,54 (m, 2H), 3,20-3,94 (m, 4H), 3,00-3,22 (s a, 4H), 2,84-2,94 (s, 6H); Pureza LCMS: 98,33%; MS, m/z observado 516,3 ($M+1$) $^+$, 538,3 ($M+23$).

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



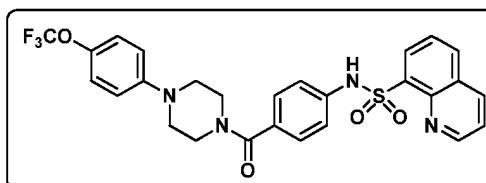
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,10-9,15 (d, 1H), 8,22-8,40 (m, 2H), 7,98-8,11 (d, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,02-7,28 (m, 6H), 6,42-6,64 (m, 3H), 3,42-3,84 (d a, 4H), 3,00-3,22 (m, 4H); Pureza LCMS: 93,74%; MS, m/z observado 491,3 ($M+1$) $^+$.

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



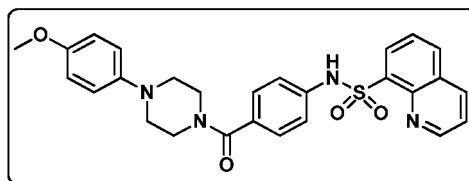
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,24-8,38 (dd, 2H), 8,00-8,15 (d, 1H), 7,54-7,66 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 3H), 6,86-6,94 (m, 2H), 3,42-3,92 (d a, 4H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,14-1,24 (d, 6H), 0,80-0,92 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,76%:

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



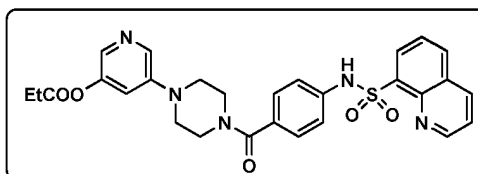
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,23-8,38 (dd, 2H), 8,00-8,15 (d, 1H), 7,52-7,68 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 6H), 6,80-6,89 (d, 2H), 3,42-3,92 (d a, 4H), 3,00-3,18 (s a, 4H); Pureza HPLC: 98,77%:

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



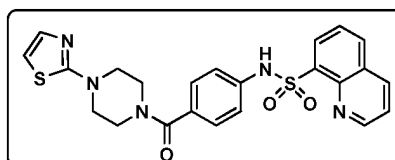
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,41 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,21-8,45 (ddd, 3H), 7,63-7,78 (m, 2H), 7,12-7,24 (m, 4H), 6,78-6,94 (d, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,22-3,54 (m, 4H), 2,84-3,08 (m, 4H); Pureza LCMS = 93,70 %: MS, m/z observado 503,1 ($M+1$) $^+$.

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



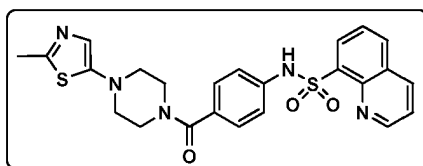
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,40-8,54 (dt, 2H), 8,24-8,28 (d, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,05-7,22 (m, 4H), 4,21-4,38 (c, 2H), 3,3-3,8 (m, 8H), 1,25 (t, 3H); Pureza LCMS: 98,85 %; MS, m/z observado 546,3 ($M+1$) $^+$.

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



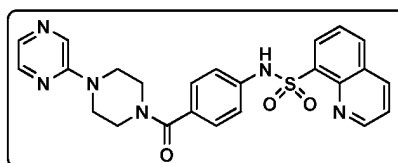
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,7 (d, 1H), 3,3-3,8 (m, 8H); Pureza HPLC: 99,79%; MS, m/z observado 480,2 ($M+1$) $^+$.

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



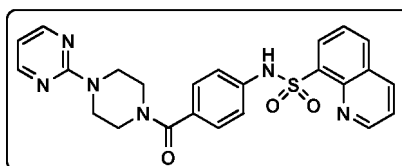
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 3,5 (m a, 4H), 2,95 (m a, 4H), 2,4 (s, 3H); Pureza HPLC: 95,78%; MS, m/z observado 494,3 ($M+1$) $^+$.

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



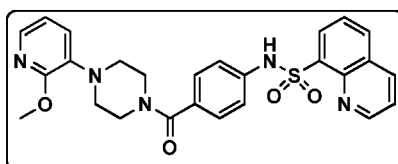
^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 3,3-3,7 (m, 8H); Pureza HPLC: 98,10%; MS, m/z observado 475,2 ($M+1$) $^+$.

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



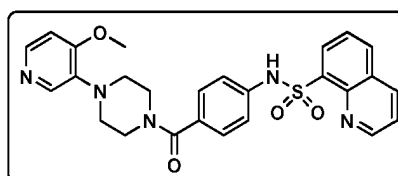
^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 3,3-3,8 (m, 8H); Pureza HPLC: 99,52%; MS, m/z observado 475,2 ($M+1$) $^+$.

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



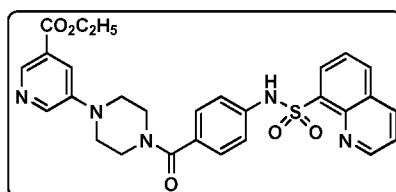
^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) 2,80-3,00 (4H, m), 3,40-3,85 (4H, m), 3,85 (3H, s), 6,91 (1H, m), 7,11-7,20 (5H, m), 7,70-7,75 (3H, m), 8,27-8,29 (1H, m), 8,41-8,53 (2H, m), 9,12 (1H, m), 10,44 (1H, s). MS 504,1 ($M+1$) $^+$.

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



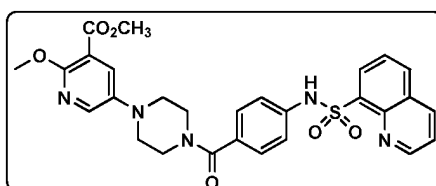
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,25-8,40 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,40-3,80 (m a, 4H), 3,10 (m a, 4H); Pureza HPLC: 97,14%; LCMS, m/z observado 504,35 ($M+1$) $^+$.

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



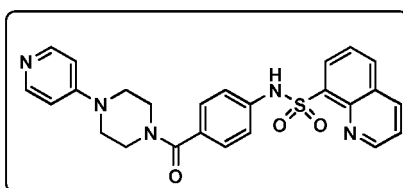
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,45 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,55 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,30 (c, 2H), 3,4-3,8 (m a, 4H), 3,1 (m a, 4H), 1,3 (t, 3H); Pureza LCMS: 98,85 %; MS, m/z observado 546,35 ($M+1$) $^+$.

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



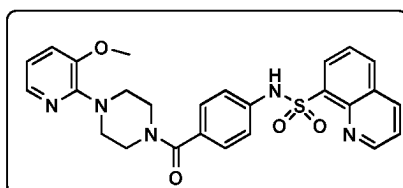
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,4-3,8 (m a, 4H), 3,1 (m a, 4H); Pureza HPLC: 94,72%; MS, m/z observado 562,18 ($M+1$) $^+$.

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



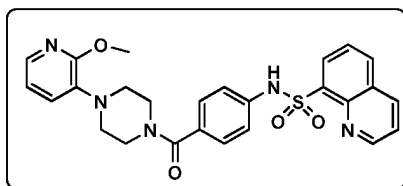
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,2 (s, 1H), 8,22-8,40 (m, 4H), 8,00-8,04 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,05-7,22 (dd, 4H), 6,60-6,68 (d, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H); Pureza LCMS: 97,37%; LCMS, m/z observado 474,05 ($M+1$) $^+$.

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



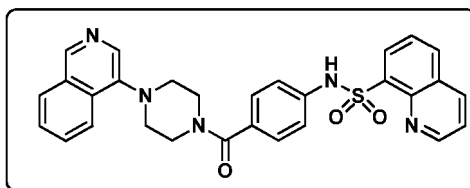
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,22 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,22-8,50 (ddd, 3H), 7,62-7,78 (m, 3H), 7,11-7,22 (m, 5H), 6,82-6,86 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H); Pureza LCMS: 97,96%; LCMS, m/z observado 504,3 ($M+1$) $^+$.

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



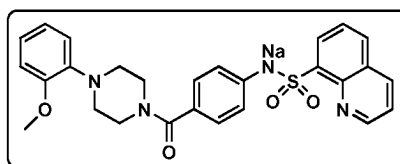
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10,21 (s, 1H), 9,12-9,13 (d, 1H), 8,27-8,53 (ddd, 3H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,13-7,20 (m, 5H), 6,87-6,90 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29-3,50 (m, 4H), 2,92 (m a, 4H); Pureza LCMS: 97,11 %; LCMS, m/z observado 504,3($M+1$) $^+$.

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



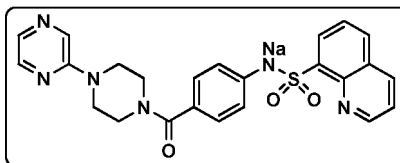
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,52-8,58 (s, 1H), 8,25-8,41 (dd, 2H), 7,98-8,18 (m, 4H), 7,54-7,78 (m, 4H), 7,22-7,28 (d, 2H), 7,02-7,16 (d, 2H), 3,82-3,98 (m, 4H), 2,94-3,22 (s a, 4H); Pureza HPLC: 94,23 %; MS m/z observado 524,25 ($M+1$) $^+$.

5 **(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)fenil)(quinolin-8-ilsulfonil)amida sódica (92at):**



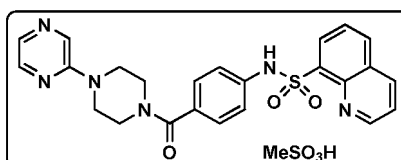
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,00 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,90-7,00 (m, 4H), 6,80 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s a, 4H), 2,90 (s a, 4H); Pureza LCMS: 95,17%; MS, m/z observado 503,25 ($M-\text{Na}+1$) $^+$.

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



10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,50 (s a, 8H); Pureza LCMS: 98,60%; MS, m/z observado 475,15 ($M-\text{Na}+1$) $^+$.

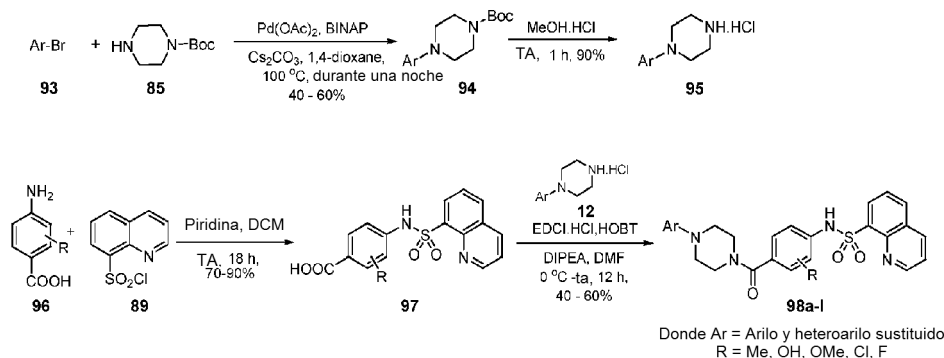
Metano-sulfonato de N-(4-(4-(pirazin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (92av):



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,45 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,50 (m a, 8H), 2,4 (s, 3H); Pureza LCMS: 98,41 %; MS, m/z observado 475,15 ($M-\text{MsSO}_3\text{H}+1$) $^+$.

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

Esquema 13



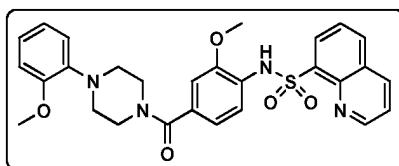
Procedimiento general para el compuesto 94: Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**93**, 2,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmol), acetato de paladio (0,0096 g, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (1,40 g, 4,3 mmol) y la purga de nitrógeno continuó durante 20 min más y finalmente se añadió N-Boc piperazina (**85**, 0,4 g, 2,15 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando acetato de etilo al 10 %-hexano para producir el compuesto (**94**) (40-60 %).

Procedimiento general para el compuesto (95): Se recogió N¹-Boc-N⁴-arilpiperazina (**94**, 1,075 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añadió HCl metanólico (20 ml, 20 %) dando como resultado la formación de una solución homogénea y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se lavó repetidamente con acetato de etilo y después se secó bien para obtener la sal hidrocloreto (**95**) (90 %) en forma de un sólido de color blanco.

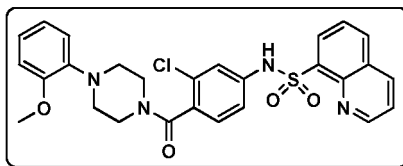
Procedimiento general para el compuesto 97: A una solución de amina (**96**, 30,16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml) se le añadió cloruro de quinolin-8-sulfonilo (**89**, 8,24 g, 36,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), una solución HCl 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se codestiló con tolueno para eliminar los remanentes de piridina y se secó para producir sulfonamida (**97**) (70-90 %) en forma de un sólido de color blanquecino y se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para los compuestos 98a-I: A una solución agitada del ácido carboxílico (**97**, 0,61 mmol) en DMF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (0,129 g, 0,671 mmol), HOBT (0,91 g, 0,671 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió hidrocloreto de amina (**95**, 0,61 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) o HPLC preparativa para producir amida (**98a-I**) (40-60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

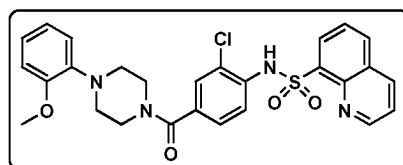
N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (98a):



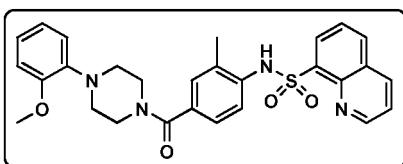
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,30 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 6,95 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s a, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,10 (s a, 2H), 2,95 (s a, 2H), 2,80 (s a, 2H); Pureza HPLC: 99,73%; MS, *m/z* observado 533,30 (*M*+1)⁺.

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

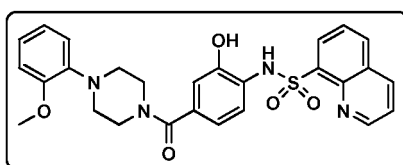
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,60 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,95 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,95 (s a, 2H), 2,80 (s a, 2H); Pureza HPLC: 94,42%; MS, m/z observado 537,25 ($M+1$) $^+$.

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

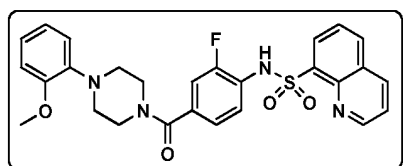
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,50 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30-3,75 (m a, 4H), 2,95 (m a, 4H); Pureza LCMS: 97,99%; MS, m/z observado 537,20 ($M+1$) $^+$.

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

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,40 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90-7,10 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,30-3,75 (m a, 4H), 2,95 (m a, 4H), 2,05 (s, 3H); Pureza HPLC: 99,11%; MS, m/z observado 517,14 ($M+1$) $^+$.

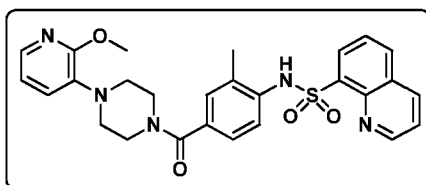
N-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)-2-hidroxifenil)quinolin-8-sulfonamida (98e):

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO d_6) δ : 10,2 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,80-6,98 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30-3,60 (m a, 4H), 2,85 (m a, 4H); Pureza HPLC: 95,25%; MS, m/z observado 519,14 ($M+1$) $^+$.

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

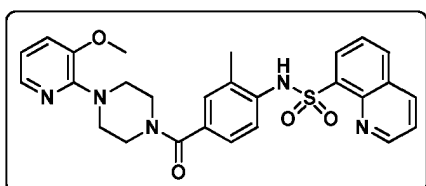
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 9,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,65-4,05 (m a, 4H), 3,30 (m a, 4H); Pureza LCMS: 99,50%; MS, m/z observado 521,10 ($M+1$) $^+$.

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



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,16 (s, 1H), 8,40-8,51 (d, 1H), 8,20-8,38 (m, 2H), 8,02-8,11 (d, 1H), 7,82-8,88 (d, 1H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,02-7,18 (d, 2H), 6,84-6,88 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,78-3,96 (s a, 2H), 3,58-3,62 (s a, 2H), 2,84-3,12 (s a, 4H), 2,22 (s, 3H); Pureza HPLC: 90,41%; MS, m/z observado 518,20 ($M+1$) $^+$.

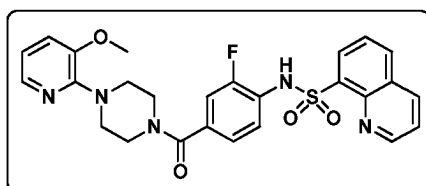
5 **N-(4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (98h):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,16 (d, 1H), 8,40-8,51 (d, 1H), 8,23-8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02-8,11 (d, 1H), 7,82-8,84 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,11-7,18 (s, 1H), 6,98-7,02 (t, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,84 (s a, 2H), 3,26-3,64 (s a, 6H), 2,24 (s, 3H); Pureza LCMS: 96,68 %, LCMS, m/z observado 518,2 ($M+1$) $^+$.

10

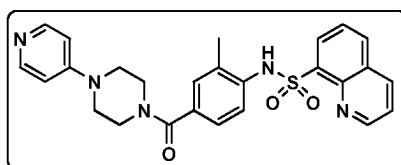
N-(2-Fluoro-4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (98i):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,38-8,42 (d, 1H), 8,20-8,28 (m, 2H), 8,02-8,13 (d, 2H), 7,72-7,80 (t, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 6,84-2,12 (dd, 2H), 6,70-6,78 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,48-3,82 (s a, 4H), 3,00-3,18 (s a, 4H); Pureza LCMS: 96,76 %, LCMS, m/z observado 522,2 ($M+1$) $^+$.

15

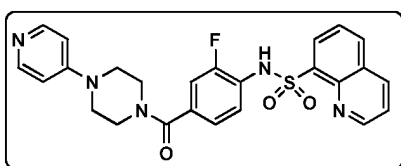
N-(4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (98j):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,10 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,30 (m a, 4H), 2,22 (s, 3H); Pureza LCMS: 100,00%; MS, m/z observado 488,30 ($M+1$) $^+$.

20

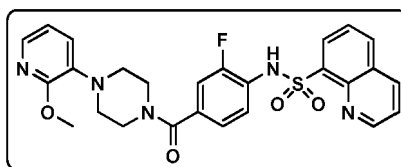
N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98k):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,10 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,30 (m a, 4H); Pureza LCMS: 99,81%; MS, m/z observado 492,30 ($M+1$) $^+$.

25

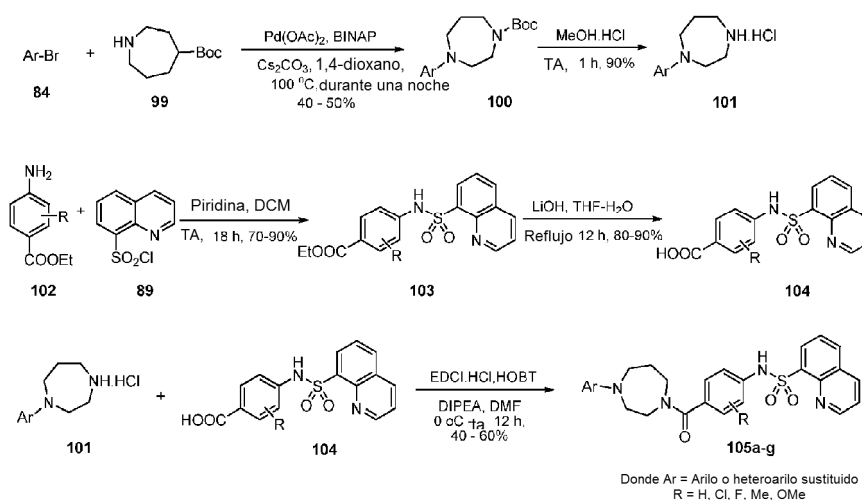
N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (98l):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,18 (d, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,45-3,90 (m a, 4H), 3,00 (m a, 4H); Pureza HPLC: 96,60%; MS, m/z observado 522,25 ($M+1$) $^+$.

5 Síntesis de análogos de N4-aryl/heteroaril homopiperazina.

Esquema 14



Procedimiento general para el compuesto (100): Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**84**, 2,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmol), acetato de paladio (0,0096 g, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (1,40 g, 4,3 mmol) y la purga de nitrógeno continuó durante 20 min más y finalmente se añadió N-Boc homopiperazina (**99**, 0,428 g, 2,15 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando acetato de etilo al 10 %-hexano para producir el compuesto (**100**) (40-50 %).

Procedimiento general para el compuesto (101): Se recogió N¹-Boc-N⁴-arilhomopiperazina (**100**, 1,070 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añadió HCl metanólico (20 ml, 20 %), dando como resultado la formación de una solución homogénea y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se lavó repetidamente con acetato de etilo y después se secó bien para obtener el compuesto (**101**) (90 %) en forma de un sólido de color blanco.

Procedimiento general para el compuesto 103: A una solución de amina (**102**, 30,16 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml) se le añadió quinolin-8-sulfonilo cloruro (**89**, 8,24 g, 36,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), una solución HCl 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se codestiló con tolueno para eliminar los remanentes de piridina y se secó para producir sulfonamida (**103**) (70-90 %) en forma de un sólido de color blanquecino y se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

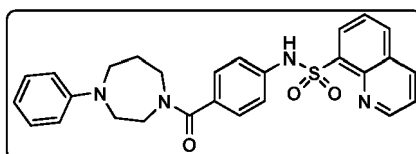
30 Procedimiento para la preparación de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico (104):

Se disolvió el éster (**103**, 5 g, 14,04 mmol) en una mezcla de THF-agua (100:100 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió LiOH (3,0 g, 7,0 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y después se acidificó con HCl

diluido. La suspensión resultante se filtró y el residuo se codestiló con tolueno. Después, este producto se secó al vacío para producir ácido carboxílico (**104**) (80-90 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

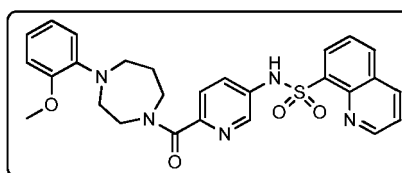
Procedimiento general para el compuesto 105a-g: A una solución agitada del ácido carboxílico (**104**, 0,61 mmol) en DMF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (0,129 g, 0,671 mmol), HOBt (0,91 g, 0,671 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió hidrocloreto de amina (**101**, 0,61 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) o HPLC preparativa para producir amida (**105a-g**) (40-60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

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



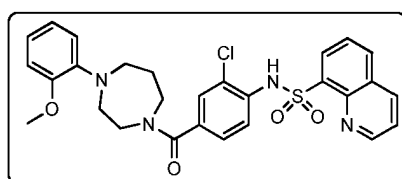
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 6,85-7,20 (m, 5H), 6,40-6,75 (m, 4H), 3,10-3,70 (m, 8H), 1,82 (m a, 2H); Pureza HPLC: 95,19%; MS, *m/z* observado 487,30 (*M+1*)⁺.

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



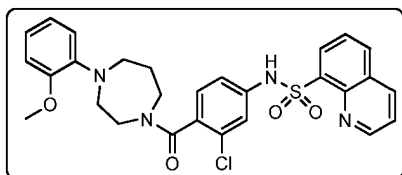
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15-9,19 (m, 1H), 8,32-8,42 (m, 2H), 8,20-8,26 (d, 1H), 8,10-8,16 (m, 1H), 7,58-7,74 (m, 5H), 7,20-7,28 (m, 1H), 6,92-7,18 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 4H), 3,81-3,88 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,42-2,58 (m, 2H); Pureza LCMS: 99,92%; MS, *m/z* observado 518,5 (*M+1*)⁺.

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

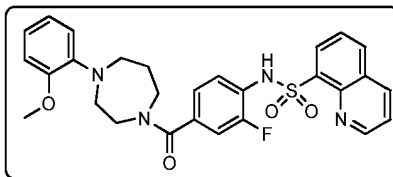


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (d, 1H), 8,08-8,92 (m, 1H), 8,40-8,52 (m, 1H), 8,20-8,26 (d, 1H), 8,02-8,06 (d, 1H), 7,68-7,82 (dd, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 6,84-7,05 (m, 5H), 6,66-6,68 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,21-3,36 (m, 3H), 3,16-3,19 (s a, 3H), 2,00-2,11 (s a, 1H), 1,82-1,98 (s a, 1H); Pureza LCMS: 97,10%; LCMS, *m/z* observado 551,4 (*M+1*)⁺.

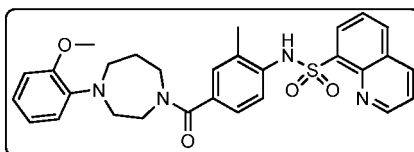
N-(3-cloro-4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (105d):



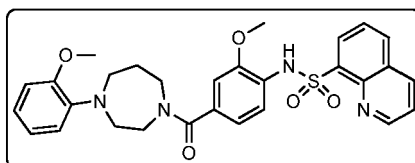
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,32-8,44 (m, 3H), 8,05-8,10 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 6,80-6,84 (m, 1H), 3,74-3,91 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,14-3,42 (m, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H); Pureza LCMS: 99,47%; MS, *m/z* observado 551,4 (*M+1*)⁺.

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

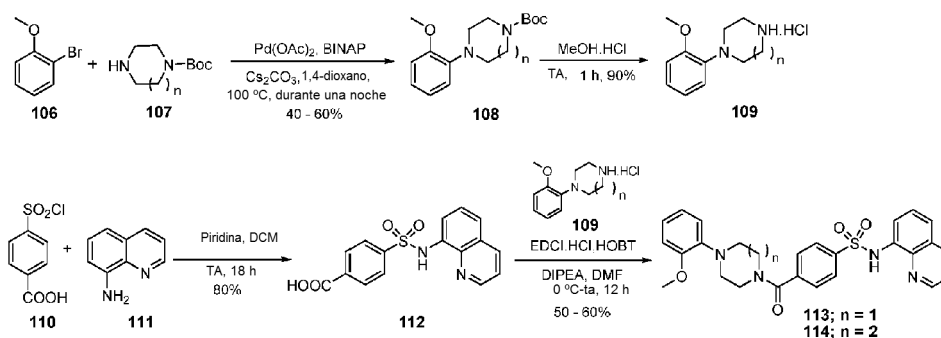
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,32-8,44 (d, 2H), 8,02-8,07 (t, 1H), 7,70-7,84 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H), 6,82-7,10 (m, 4H), 3,91-4,15 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 2,35-42 (m, 2H); Pureza LCMS: 99,01%; MS, *m/z* observado 535,5 (*M*+1)⁺.

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,54-8,58 (d, 1H), 8,22-8,30 (dd, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 6,78-7,18 (m, 7H), 3,81 (s, 3H), 3,20-3,64 (m, 8H), 2,15 (s, 3H), 1,82 (m a, 2H); Pureza LCMS: 99,67%; MS, *m/z* observado 531,4 (*M*+1)⁺.

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

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,17 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34-8,58 (dd, 2H), 8,02-8,10 (d, 1H), 7,56-7,64 (t, 2H), 6,82-6,94 (m, 4H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,24-6,38 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 4H), 3,04-3,22 (m, 2H), 1,82 (m a, 2H); Pureza LCMS: 94,21%; MS, *m/z* observado 547,3 (*M*+1)⁺.

Síntesis de análogos de sulfonamida inversos de N4-aril/heteroaril piperazina/homopiperazina.**Esquema 15**

Procedimiento general para el compuesto (108): Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (**106**, 0,4 g, 2,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadieron BINAP (0,134 g, 0,215 mmol), acetato de paladio (0,0096 g, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (1,40 g, 4,3 mmol) y la purga de nitrógeno continuó durante 20 min más y finalmente se añadió N-Boc amina (**107**, 2,15 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120) usando acetato de etilo al 10 %-hexano para

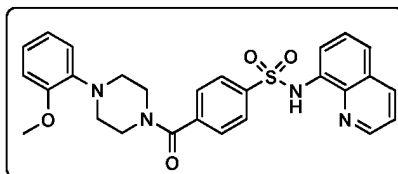
producir el compuesto (**108**) (40-60 %).

Procedimiento general para el compuesto (109): El compuesto **108** (1,075 mmol) se recogió en un matraz de fondo redondo y se añadió HCl metanólico (20 ml, 20 %), dando como resultado la formación de una solución homogénea y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se lavó repetidamente con acetato de etilo y después se secó bien para obtener el compuesto (**109**) (90 %) en forma de un sólido de color blanco.

Procedimiento general para el compuesto 112: A una solución de ácido (4-clorosulfonyl)benzoico (110, 1,6 g, 7,27 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM-piridina (50:50 ml) se le añadió 8-aminoquinolina (111, 1,15 g, 8,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), una solución HCl 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se codestiló con tolueno para eliminar los remanentes de piridina y se secó para producir sulfonamida (**112**) (1,9 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino y se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

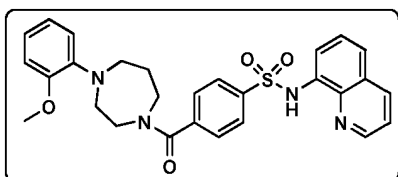
Procedimiento general para el compuesto 113/114: A una solución agitada del ácido carboxílico (**112**, 0,61 mmol) en DMF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron EDCI (0,129 g, 0,671 mmol), HOBT (0,91 g, 0,671 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió hidrocloreuro de amina (**109**, 0,61 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), la mezcla de reacción se vertió en HCl 1,0 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre NaSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) o HPLC preparativa para producir amida (**113/114**) (50-60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

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



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,18 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54-8,56 (d, 1H), 7,89-7,93 (d, 2H), 7,66-7,94 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 4H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,83-6,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 2H), 3,20-3,54 (m, 2H), 2,91-2,94 (s a, 2H), 1,82-1,86 (s a, 2H); Pureza HPLC: 99,01%; MS, *m/z* observado 503,3 (*M+1*)⁺.

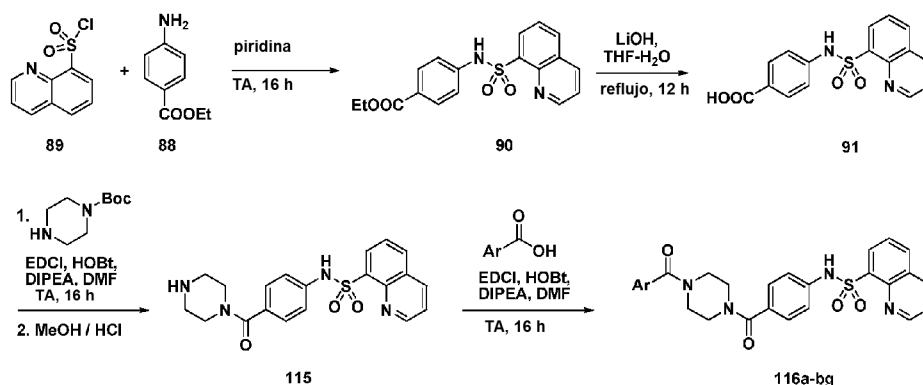
4-(4-(2-metoxifenil)-1,4-diazepano-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)benzenosulfonamida (114):



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,80-7,99 (m, 3H), 7,38-7,59 (m, 4H), 7,15-7,27 (m, 2H), 6,80-7,00 (m, 3H), 3,74-3,91 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,14-3,42 (m, 6H), 1,82-1,86 (m, 2H); Pureza LCMS: 99,97%; MS, *m/z* observado 517,3 (*M+1*)⁺.

Síntesis de compuestos a base de piperazina con anillos de fenilo sustituidos

Esquema 16



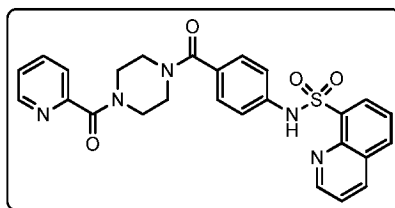
4-(Quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (90): A una solución agitada de 4-aminobenzoato de etilo (5 g, 30,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de quinolina-8-sulfonilo **89** (8,94 g, 39,4 mmol) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a baja presión. Las trazas de piridina se retiraron por codestilación con tolueno. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico, y el producto sólido se retiró por filtración y se secó al aire. El producto en bruto resultante (8,0 g, 74 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ácido 4-(quinolina-8-sulfonamido)benzoico (91): A una solución agitada de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo **90** (8 g, 22,4 mmol) en THF:H₂O (1:1) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiOH sólido (9,4 g, 224 mmol) a TA. Después, la solución se calentó a reflujo durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) para retirar las impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con una solución de ácido cítrico. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al aire. Las trazas de agua se retiraron por codestilación con tolueno. El sólido de color blanquecino resultante (5,9 g, 80 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

N-(4-(Piperazina-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (115): Se añadieron EDCI (3,8 g, 19,8 mmol) y HOBT (2,67 g, 19,8 mmol) a una solución agitada del ácido **91** (6,5 g, 19,8 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (11 ml, 59,45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió Boc-piperazina (3,68 g, 19,8 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener el producto puro, Boc-**115** (8,0 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) durante 2 h a TA. Después de la escisión completa del grupo Boc, el disolvente se retiró a baja presión, para dar el producto en bruto en forma de una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). Después, el producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró a baja presión para obtener la amina libre **115** en forma de un sólido de color blanquecino (6,0 g, 95 %).

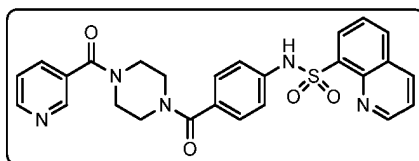
Procedimiento general para la síntesis de amidas 116a-bg: Se añadieron EDCI (48 mg, 0,2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0,2525 mmol) a una solución agitada del Ar-COOH (0,2525 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (139 µl, 0,7575 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió amina **115** (100 mg, 0,2525 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros con rendimientos del 55-69 %.

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



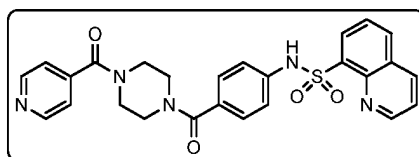
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H), 10,2-10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,7%; LCMS, m/z observado 502,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Nicotinoylpiperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116b):



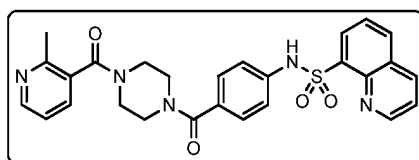
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H), 10,2-10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,7%; LCMS, m/z observado 502,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Isonicotinoylpiperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116c):



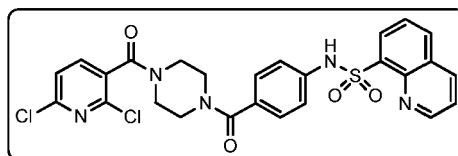
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 2H), 10,2-10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS, m/z observado 502,1 ($M+1$) $^+$.

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



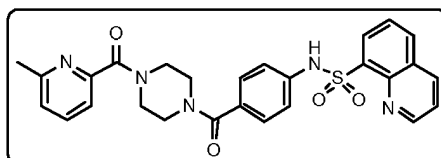
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,9 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS, m/z observado 516,4 ($M+1$) $^+$.

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



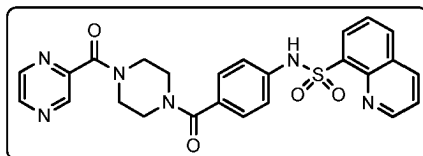
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (s, 3H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS, m/z observado 570,3 ($M+1$) $^+$.

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



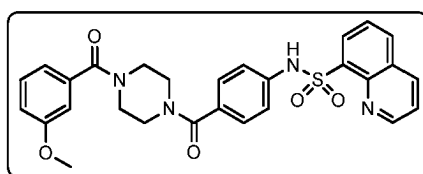
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5 (s,3H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,3 (m, 5H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,9%; LCMS, m/z observado 516,1 ($M+1$) $^+$.

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



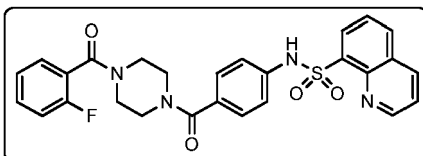
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 1H), 8,6 (m, 2H), 9,0 (s, 1H), 9,2 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,5%; LCMS, m/z observado 503,2 ($M+1$) $^+$.

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



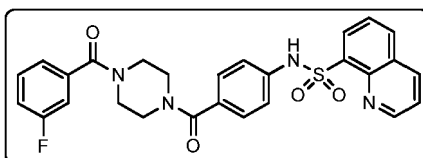
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,2(m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,3%; LCMS, m/z observado 531,3 ($M+1$) $^+$.

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



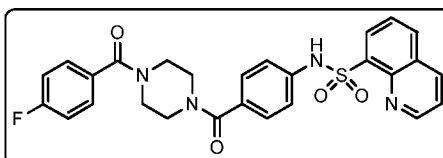
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H) 7,0-7,5 (m, 8H), 7,7 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,3%; LCMS, m/z observado 519,3 ($M+1$) $^+$.

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



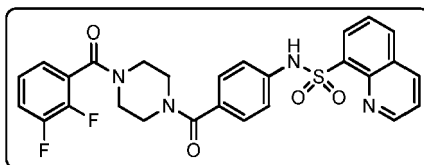
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4(m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,3%; LCMS, m/z observado 519,3 ($M+1$) $^+$.

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



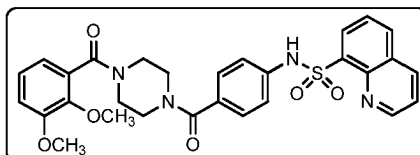
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,3%; LCMS, m/z observado 519,3 ($M+1$) $^+$.

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



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,5-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,3%; LCMS, m/z observado 537,3 ($M+1$) $^+$.

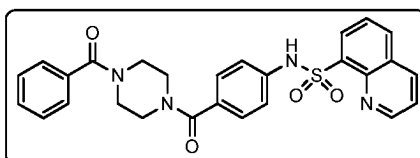
N-(4-(4-(2,3-Dimetoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116m):



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2 (m, 4H), 3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H) 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,2%; LCMS, m/z observado 561,1 ($M+1$) $^+$.

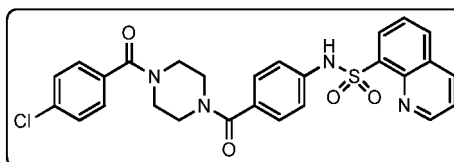
N-(4-(4-Benzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116n):



10

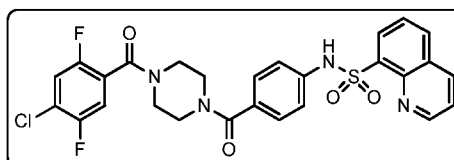
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (s, 8H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS, m/z observado 501,2 ($M+1$) $^+$.

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



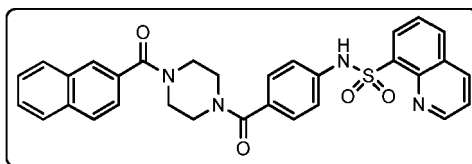
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,6 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS, m/z observado 535,0 ($M+1$) $^+$.

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



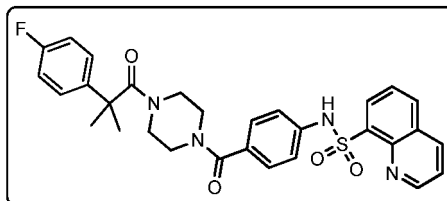
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS, m/z observado 555,4 ($M+1$) $^+$.

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



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 5H), 7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS, m/z observado 551,4 ($M+1$) $^+$.

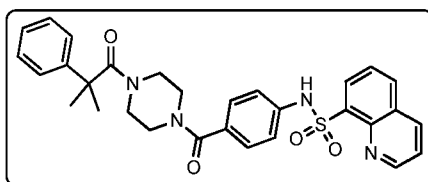
N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116s):



5

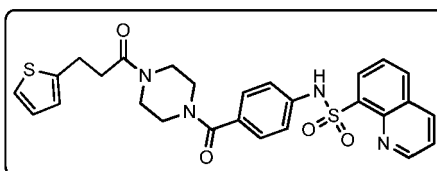
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,2 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 8H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS, m/z observado 561,4 ($M+1$) $^+$.

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



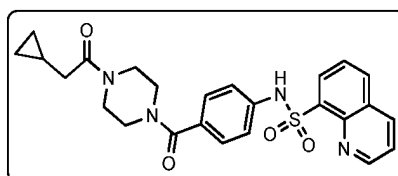
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 2H), 7,2-7,4 (m, 9H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, m/z observado 515,3 ($M+1$) $^+$.

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



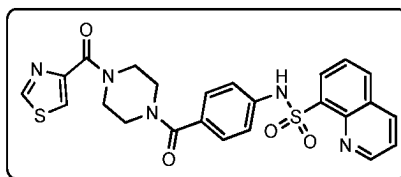
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,4-2,6 (m, 3H), 2,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 5H), 6,9 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,0%; LCMS, m/z observado 535,1 ($M+1$) $^+$.

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



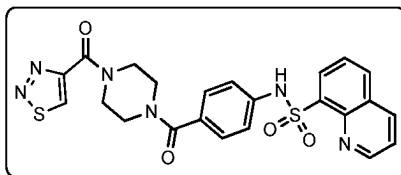
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,2 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 1,0 (m, 1H), 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,9%; LCMS, m/z observado 479,4 ($M+1$) $^+$.

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



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,2 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 2H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS, m/z observado 508,1 ($M+1$) $^+$.

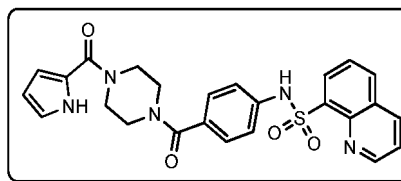
N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (116x):



5

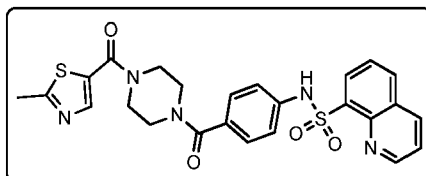
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,3-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS, m/z observado 508,1 ($M+1$) $^+$.

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



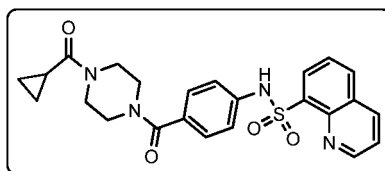
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 6,0 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), 11,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS, m/z observado 490,3 ($M+1$) $^+$.

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



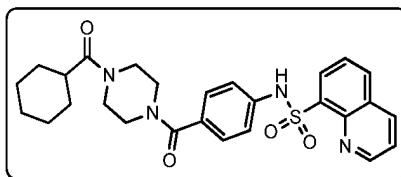
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,3 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS, m/z observado 521,6 ($M+1$) $^+$.

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



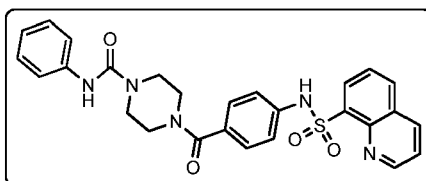
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,6-0,8 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 465,35 ($M+1$) $^+$.

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



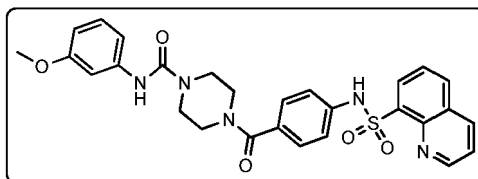
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,2 (m,5H), 1,6-1,8 (m,5H), 2,5 (m, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,0%; LCMS, m/z observado 507,15 ($M+1$) $^+$.

5 **N-Fenil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamida (116ac):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m,8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, m/z observado 516,4 ($M+1$) $^+$.

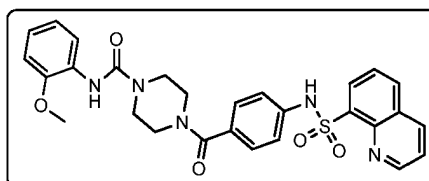
N-(3-Metoxifenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamida (116ad):



10

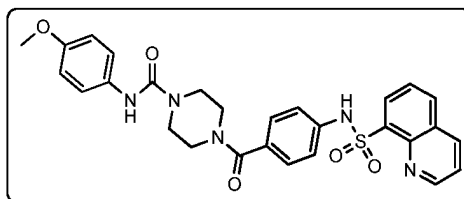
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 3,9 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 7,23 (m, 7H), 7,9 (m, 2H), 8,3 (s, 1H), 8,4-8,6 (d, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,27%; MS, m/z observado 546,16 ($M+1$) $^+$.

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



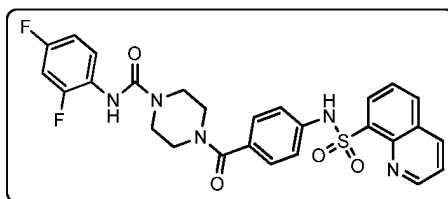
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 3,9 (s, 3H), 6,8 (d 2H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,9 (m, 4H), 8,42 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,73%; MS, m/z observado 546,14 ($M+1$) $^+$.

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



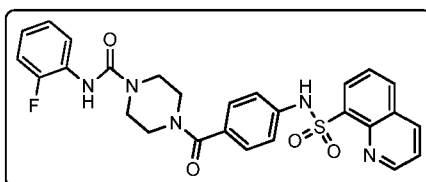
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 3,9 (s, 3H), 5,9 (s, 1H), 6,8 (d 2H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,9 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,22%; MS, m/z observado 546,17 ($M+1$) $^+$.

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



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4 (m 8H), 7,9 (m, 7H), 7,5 (m, 2H), 8,2-8,5 (d, 3H), 9,24 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,79%; MS, m/z observado 552,19 ($M+1$) $^+$.

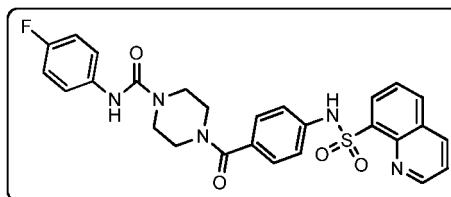
N-(2-Fluorofenil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxamida (116ah):



5

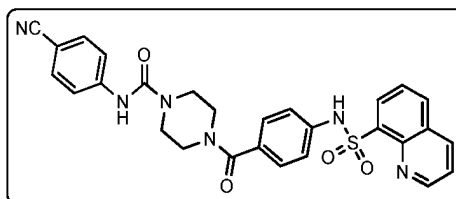
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 7,2 (m, 7H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (d, 2H), 8,2-8,6 (d, 4H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,38%; MS, m/z observado 534,22 ($M+1$) $^+$.

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



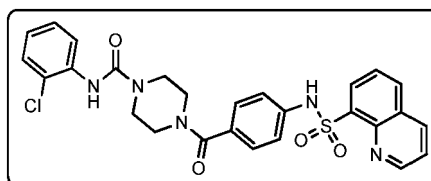
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 7,2 (m, 5H), 7,42 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 8,2-8,6 (d, 4H), 10,53 (s, 1H), 9,24 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,92%; MS, m/z observado 532,42 ($M+1$) $^+$.

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



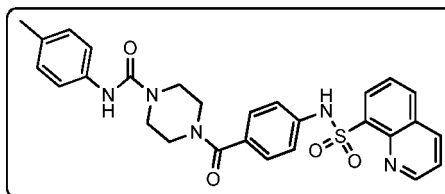
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,8 (m 8H), 7,23 (d, 4H), 7,9 (m, 6H), 8,42 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,97%; MS, m/z observado 541,30 ($M+1$) $^+$.

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



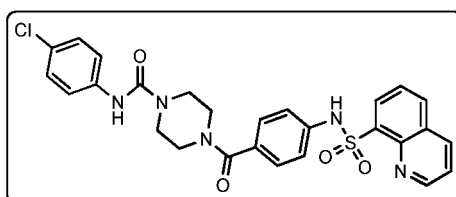
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3 (m 8H), 7,2 (m, 6H), 7,3 (d, 4H), 7,9 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,73%; MS, m/z observado 546,14 ($M+1$) $^+$.

20 **4-(4-(Quinolona-8-sulfonamido)benzoyl)-N-(p-tolil)piperazin-1-carboxamida (116al):**



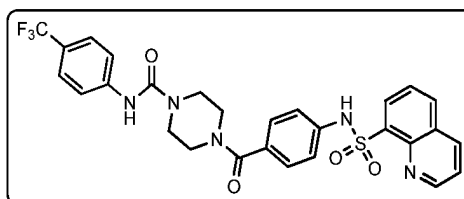
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2 (s, 3H), 3,8 (m, 8H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,9 (m, 2H), 8,23-8,4 (d, 4H), 9,1 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,27 %; MS, m/z observado 530,19 ($M+1$) $^+$.

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



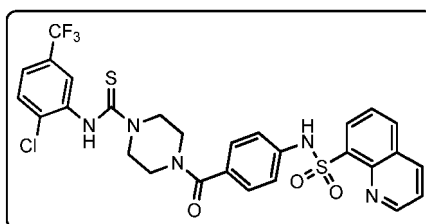
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3 (m, 8H), 7,2 (m, 6H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92 %; MS, m/z observado 550,14 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(Quinolina-8-sulfonamido)benzoyl)-N-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-carboxamida (116an):



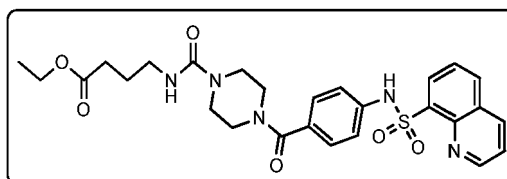
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,3 (m, 8H), 7,4 (m, 6H), 7,5 (d, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,6 (d, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,90 %; MS, m/z observado 584,05 ($M+1$) $^+$.

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



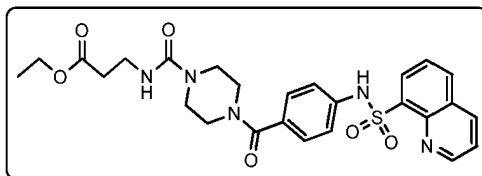
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 9,4 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,1%; LCMS, m/z observado 634,17 ($M+1$) $^+$.

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



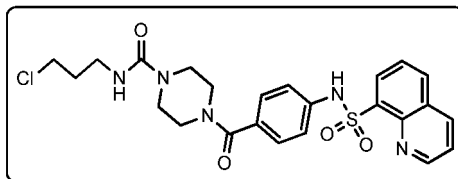
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (t, 3H), 1,8 (c, 2H), 2,4 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,7%; LCMS, m/z observado 554,19 ($M+1$) $^+$.

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



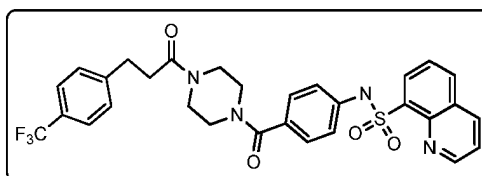
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,2 (t, 3H), 2,5 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,6 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS, m/z observado 540,1 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Cloropropil)-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazine-1-carboxamida (116ar):



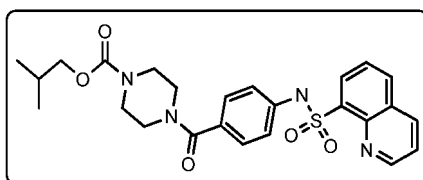
5
 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,5 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (t, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,3%; LCMS, m/z observado 517,1 ($M+1$) $^+$.

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



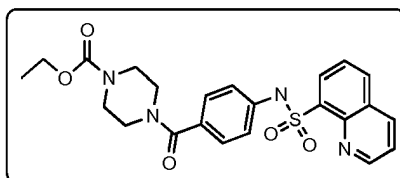
10
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,3 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 597,45 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazine-1-carboxilato de isobutilo (116at):



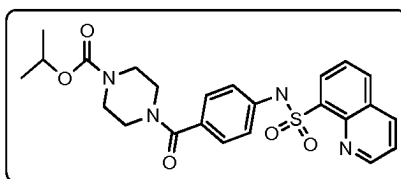
15
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,8-0,91 (t, 6H), 1,90 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 8H), 3,8 (d, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,91%; LCMS, m/z observado 497,18 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazine-1-carboxilato de etilo (116au):



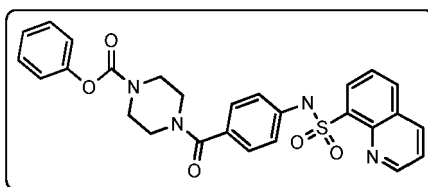
20
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,3 (t, 3H), 3,4-3,6 (m, 8H), 4,1 (c, 2H), 7,2 (m, 4H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 2H), 9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,65%; LCMS, m/z observado 469,10 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazine-1-carboxilato de isopropilo (116av):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,02-1,21 (m, 6H), 4,81-4,9 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,12%; LCMS, m/z observado 481,51 ($M-1$) $^+$.

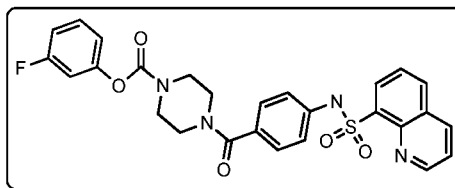
4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de fenilo (116aw):



5

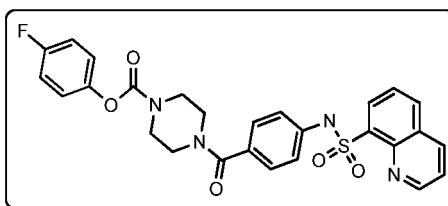
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,8-7,85 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,71%; LCMS, m/z observado 517,25 ($M+1$) $^+$.

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



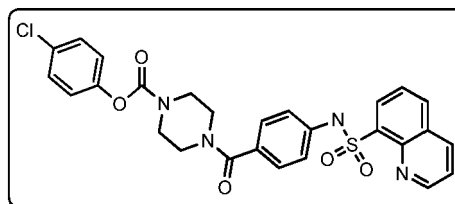
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,4-7,6 (m, 1H), 7,8-7,85 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,75%; LCMS, m/z observado 535,25 ($M+1$) $^+$.

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



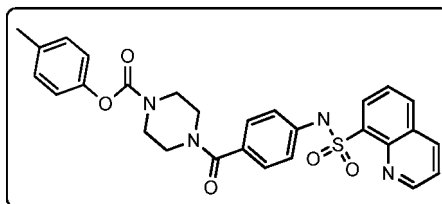
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 8H), 7,8-7,85 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,05%; LCMS, m/z observado 535,27 ($M+1$) $^+$.

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



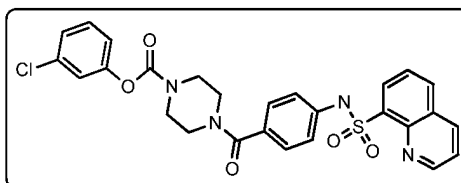
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (d, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 3H), 9,2 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,41%; LCMS, m/z observado 549,56 (M) $^+$.

20 **4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de p-tolilo (116ba):**



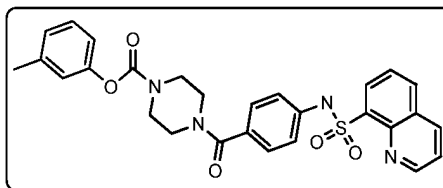
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,5%; LCMS, m/z observado 531,58 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de 3-clorofenilo (116bb):



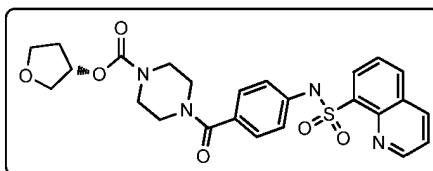
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 8H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), Pureza HPLC: 99,79%; LCMS, m/z observado 549,58 (M) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de m-tolilo (116bc):



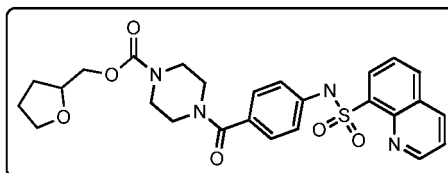
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23-2,4 (t, 3H), 3,4-3,8 (t, 8H), 6,82-6,98 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,26%; LCMS, m/z observado 531,16 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (116bd):



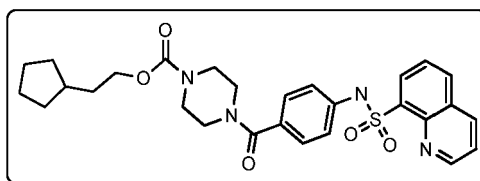
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23-2,4 (m, 2H), 2,6-2,98 (m, 4H), 3,4-3,8 (t, 8H), 3,8-3,95 (m, 4H), 5,23-5,35 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,32-8,45 (dd, 2H), 9,1 (m, H); Pureza HPLC: 96,89%; LCMS, m/z observado 533,05 ($M+23$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo (116be):



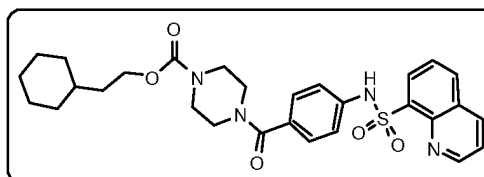
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,23-2,4 (m, 3H), 3,4-3,8 (t, 8H), 3,8-3,95 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,32-8,45 (dd, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,84%; LCMS, m/z observado 525,10 ($M+1$) $^+$.

4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclopentiletilo (116bf):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2-1,32 (d, 4H), 2,0-2,12 (m, 8H), 3,4-3,8 (t, 8H), 4,62-4,72 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,1 (d, 2H), 8,32-8,45 (dd, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,89%; LCMS, m/z observado 537,10 ($M+1$) $^+$.

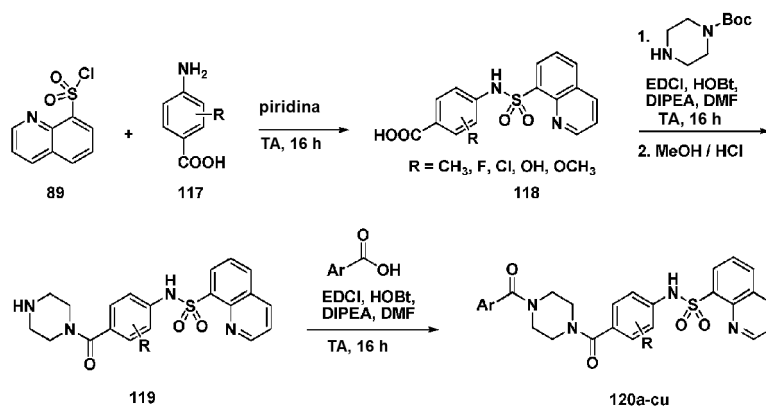
5 **4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclohexiletilo (116bg):**



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,0 (m, 2H), 1,2 (m, 7H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 5H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,6%; LCMS, m/z observado 551,45 ($M+1$) $^+$.

10 **Síntesis de derivados de piperazina con anillos de fenilo sustituidos con 3-metilo, 2-metilo, 3-flúor, 3-cloro, 3-hidroxi o 3-metoxi**

Esquema 17



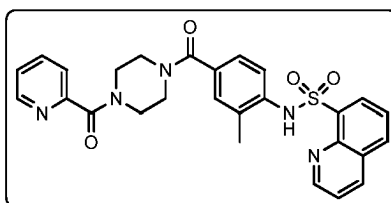
15 **Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 118:** A una solución agitada de amina 7 (30,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después, se añadió cloruro de quinolina-8-sulfonilo cloruro **89** (8,94 g, 39,4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a baja presión. Las trazas de piridina se retiraron por codestilación con tolueno. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico, y el producto sólido se retiró por filtración y se secó al aire. El producto en bruto resultante (8,0 g, 74 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 119:** Se añadieron EDCI (3,8 g, 19,8 mmol) y HOBT (2,67 g, 19,8 mmol) a una solución agitada del ácido **118** (19,8 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (11 ml, 59,45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió Boc-piperazina (3,68 g, 19,8 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener el producto puro, Boc-**119** (81 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) durante 2 h a TA. Después de la escisión completa del grupo Boc, el disolvente se retiró a baja presión, para dar el producto en

bruto en forma de una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). Después, el producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró a baja presión para obtener la amina libre **119** en forma de un sólido de color blanquecino (95 %).

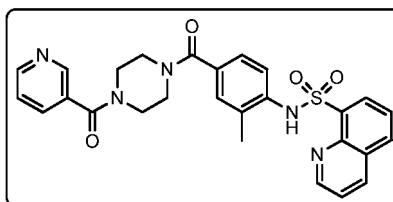
5 **Procedimiento general para la síntesis de amidas 120a-cu:** Se añadieron EDCI (48 mg, 0,2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0,2525 mmol) a una solución agitada del Ar-COOH (0,2525 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (139 µl, 0,7575 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió amina **119** (100 mg, 0,2525 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros con rendimientos del 52-68%.

N-(2-Metil-4-(4-picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120a):



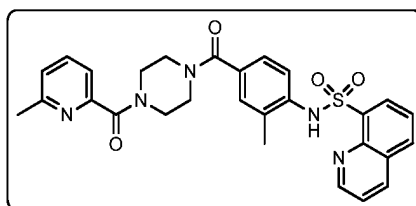
15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,9%; LCMS, *m/z* observado 516,1 (*M*+1)⁺.

N-(2-Metil-4-(4-nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120b):



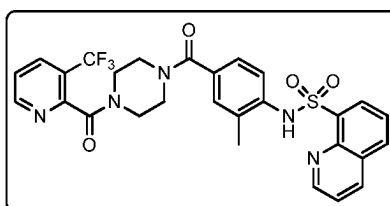
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2 (m, 1H), 8,6 (m, 2H), 8,9 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS, *m/z* observado 516,1 (*M*+1)⁺.

N-(2-Metil-4-(4-(6-metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120c):



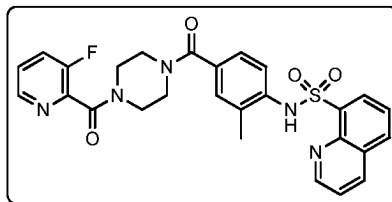
25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,1 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 8,9 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,5,0 %; LCMS, *m/z* observado 530,2 (*M*+1)⁺.

N-(2-Metil-4-(4-(3-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120d):



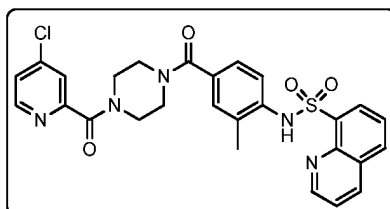
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 4H), 8,2 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,2,0 %; LCMS, m/z observado 584,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120e):



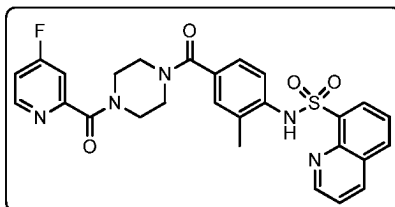
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 5H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,6,0 %; LCMS, m/z observado 534,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-Cloropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120f):



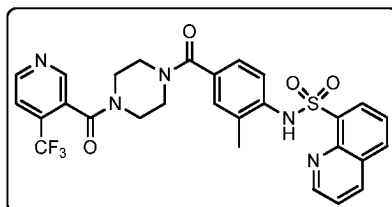
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 93,4%; LCMS, m/z observado 550,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120 g):



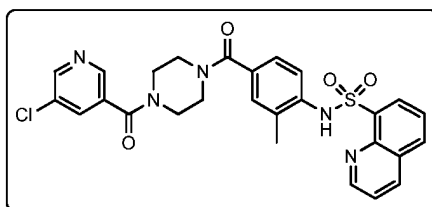
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS, m/z observado 534,1 ($M+1$) $^+$.

15 **N-(2-Metil-4-(4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120h):**



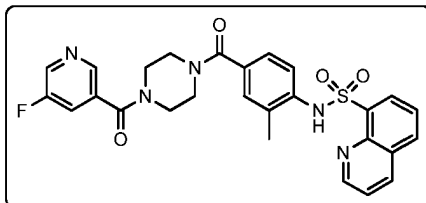
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 3H), 8,4 (m, 3H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,0%; LCMS, m/z observado 584,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Cloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120i):



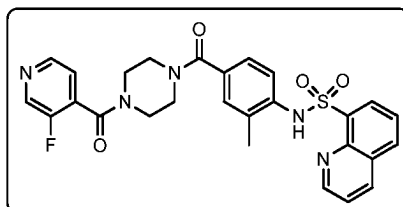
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,1%; LCMS, m/z observado 550,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Fluoronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120j):



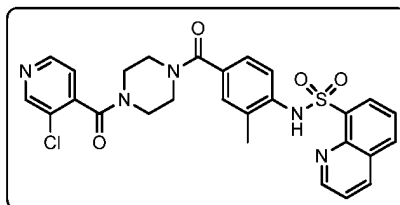
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS, m/z observado 534,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolina-8-sulfonamida (120k):



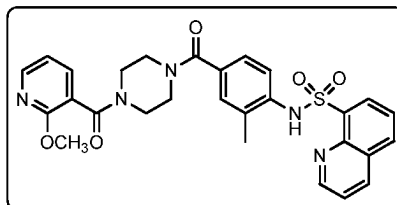
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,3%; LCMS, m/z observado 534,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Cloroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120l):



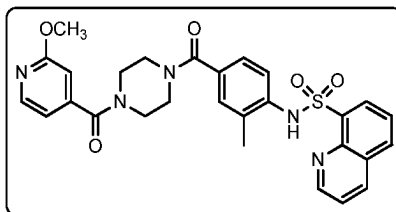
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,8 % LCMS, m/z observado 550,3 ($M+1$) $^+$.

15 **N-(4-(4-(2-Metoxinicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120m):**



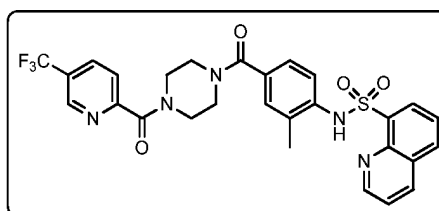
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS, m/z observado 546,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120n):



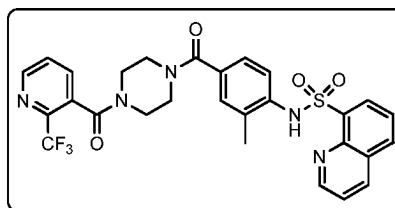
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 6,7-7,0 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS, m/z observado 546,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120o):



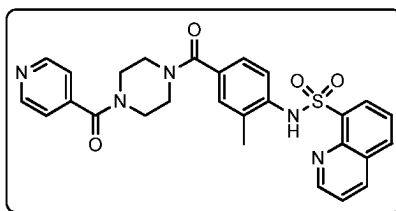
5
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 91,8%; LCMS, m/z observado 584,4 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(2-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120p):



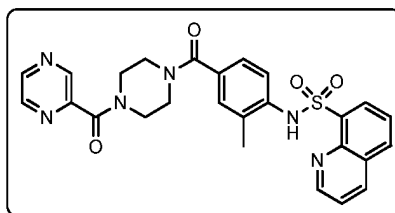
10
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,3-8,5 (m, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS, m/z observado 584,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-Isonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120q):

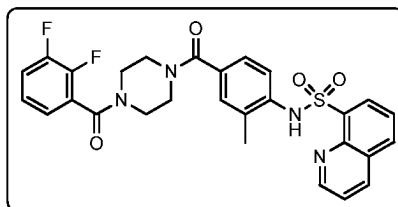


15
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 94,5%; LCMS, m/z observado 516,34 ($M+1$) $^+$.

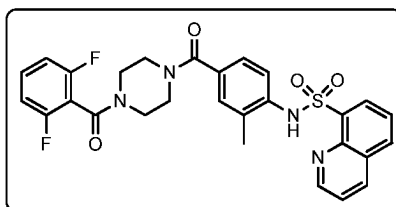
N-(2-Metil-4-(4-(pirazina-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120r):



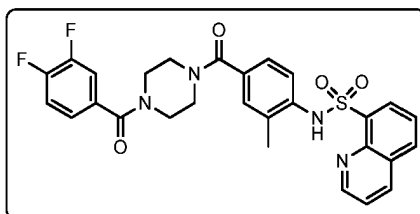
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, m/z observado

517,15($M+1$)⁺.**N-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoi)l)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120s):**

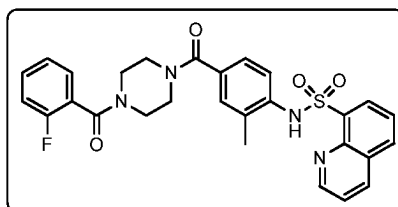
5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 7,2 (m, 4H) 7,4 (m, 1H), 8,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,6%; LCMS, *m/z* observado 551,35($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoi)l)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120t):

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,5 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,4%; LCMS, *m/z* observado 551,35 ($M+1$)⁺.

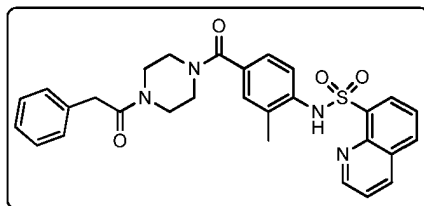
10 **N-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoi)l)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120u):**

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,9%; LCMS, *m/z* observado 551,35 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(2-Fluorobenzoi)l)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120v):

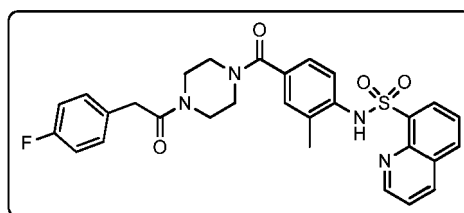
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 8,0-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 93,6%; LCMS, *m/z* observado 533,27 ($M+1$)⁺.

N-(2-Metil-4-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120w):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 94,6%; LCMS, m/z observado 529,35 ($M+1$) $^+$.

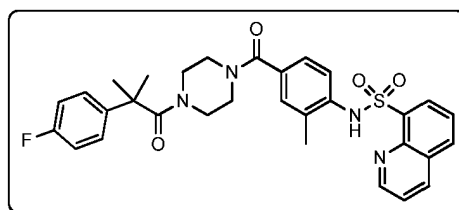
N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)acetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120x):



5

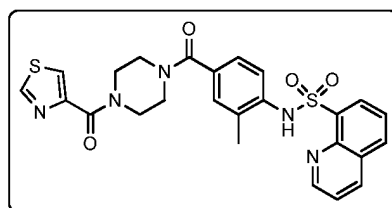
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,5 (m, 7H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,1%; LCMS, m/z observado 547,0 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120y):



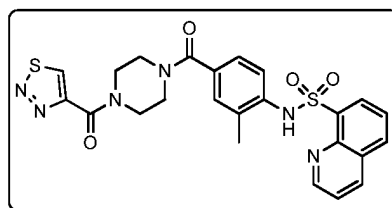
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,6 (s, 6H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 6,9-7,0 (m, 3H), 7,2-7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS, m/z observado 575,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metil-4-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120z):

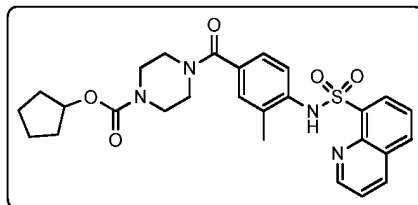


15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,1-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 2H); Pureza HPLC: 98,6%; LCMS, m/z observado 522,05 ($M+1$) $^+$.

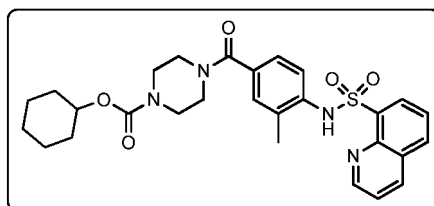
N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (120aa):



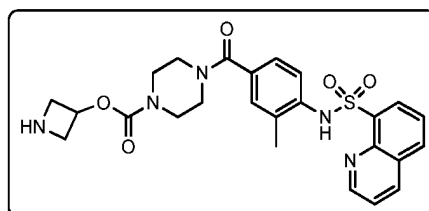
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 9,4 (s, 1H), 9,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS, m/z observado 523,15 ($M+1$) $^+$.

4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de ciclopentilo (120ab):

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,4-1,9 (m, 8H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,7 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,4%; LCMS, m/z observado 523,30 ($M+1$) $^+$.

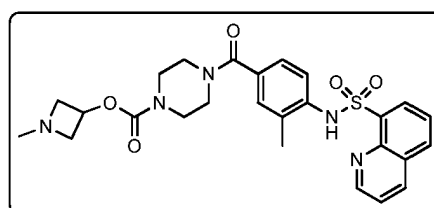
5 4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de ciclohexilo (120ac):

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9 (m, 1H), 1,2-1,7 (m, 10H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 537,19 ($M+1$) $^+$.

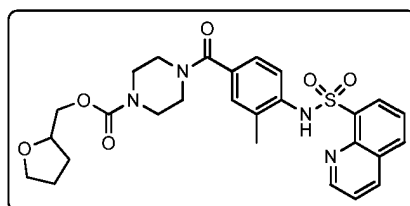
4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de azetidín-3-ilo (120ad):

10

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,9 (m, 1H), 1,2-1,7 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 92,9%; LCMS, m/z observado 510,31 ($M+1$) $^+$.

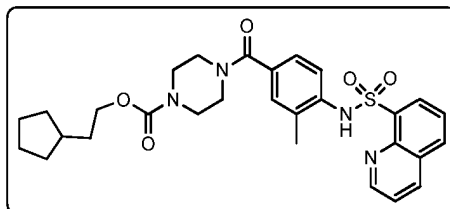
4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 1-metilazetidín-3-ilo (120ae):

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,0 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 9,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,0%; LCMS, m/z observado 524,05 ($M+1$) $^+$.

4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo (120af):

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,1 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,9 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2 H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,40%; LCMS, m/z observado 539,15($M+1$) $^+$.

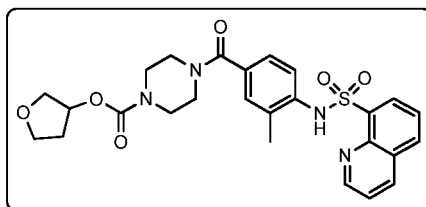
4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclopentiletilo (120ag):



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 4H), 1,4-1,6 (m, 8H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (s, 3H) 3,2-3,8 (m, 8H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2 H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,50%; LCMS, m/z observado 551,1($M+1$) $^+$.

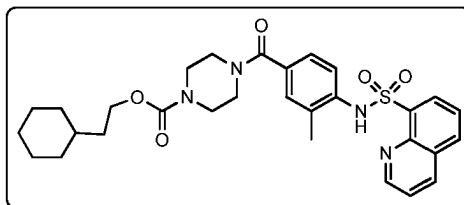
4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo (120ah):



10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,50%; LCMS, m/z observado 525,05($M+1$) $^+$.

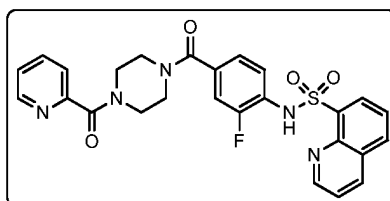
4-(3-Metil-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclohexiletilo (120ai):



15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,0 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,5 (s, 1H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 5,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,50%; LCMS, m/z observado 525,05 ($M+1$) $^+$.

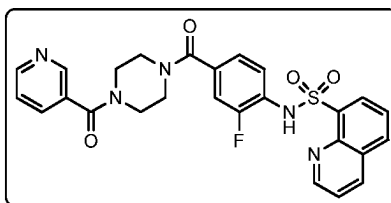
N-(2-Fluoro-4-(4-picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenilquinolin-8-sulfonamida (120aj):



20

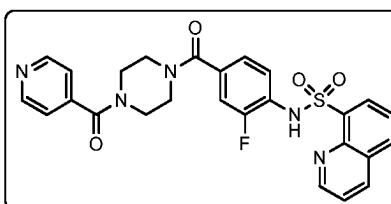
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,1 (m, 7H), 1,6-1,8 (m, 5H), 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,7 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,60%; LCMS, m/z observado 565,45($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenilquinolin-8-sulfonamida (120ak):



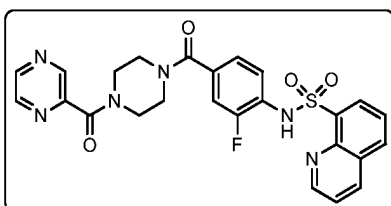
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 8,7 (m, 3H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 94,6%; LCMS, m/z observado 520,25 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120a):



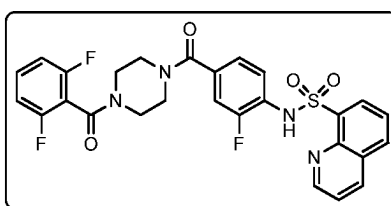
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4-7,6 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 8,7 (m, 3H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,5 (s 1H); Pureza HPLC: 93,8%; LCMS, m/z observado 518,46 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(pirazina-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120am):



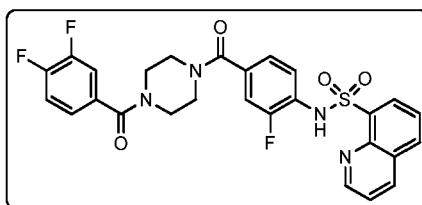
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,7 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s 1H); Pureza HPLC: 99,8%; LCMS, m/z observado 521,24 ($M+1$) $^+$

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (120an):

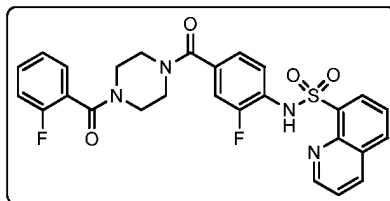


15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,8%; LCMS, m/z observado 555,21 ($M+1$) $^+$.

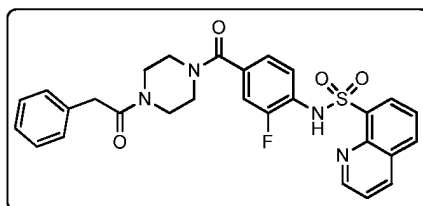
N-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (120ao):



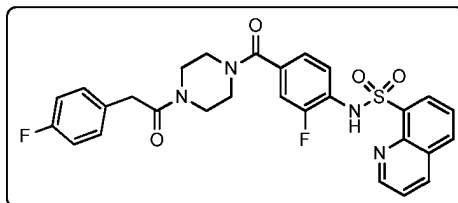
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,7 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s 1H); Pureza HPLC: 97,9%; LCMS, m/z observado 555,14 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(2-fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ap):108

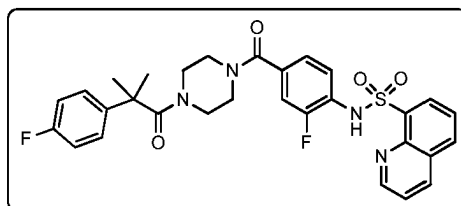
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS, m/z observado 537,21 ($M+1$) $^+$.

5 N-(2-Fluoro-4-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120aq):

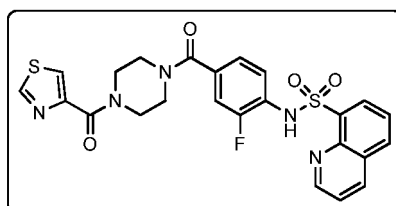
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,4 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS, m/z observado 533,26 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(2-(4-fluorofenil)acetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ar):

10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 93,1%; LCMS, m/z observado 551,23 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120as):

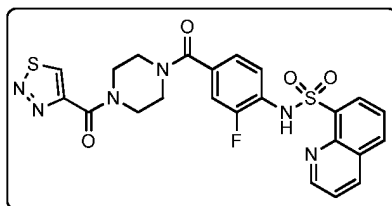
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,3 (s, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,3%; LCMS, m/z observado 579,22 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Fluoro-4-(4-(Tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120at):

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,9

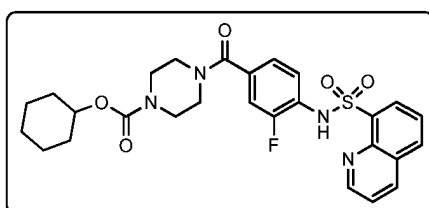
(m, 2H), 9,0 (s, 1H), 9,5 (d, 1H); Pureza HPLC: 91,6%; LCMS, m/z observado 526,19 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (120au):



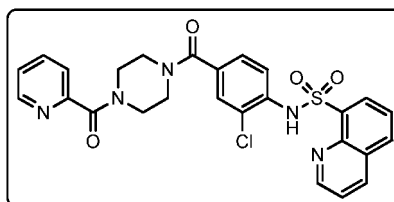
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 9,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 91,6%; LCMS, m/z observado 526,19 ($M+1$)⁺.

4-(3-fluoro-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-carboxilato de ciclohexilo (120av):



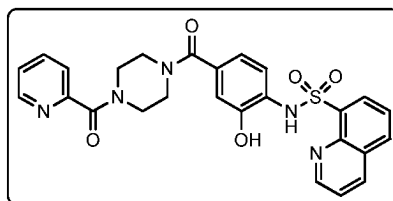
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2-1,8 (m, 10H), 3,2-3,8 (m, 8H), 4,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H) 9,5(d, 1H); Pureza HPLC: 91,6%; LCMS, m/z observado 526,19 ($M+1$)⁺.

N-(2-Cloro-4-(4-picolinoilpiperazin-1-carbonil}fenil)quinolin-8-sulfonamida (120aw):



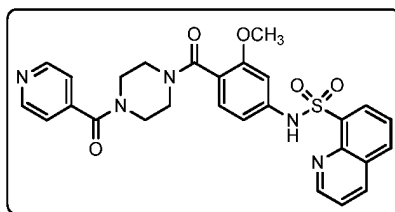
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS, m/z observado 537,1 ($M+1$)⁺.

15 **N-(2-Hidroxi-4-(4-picolinoilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ax):**



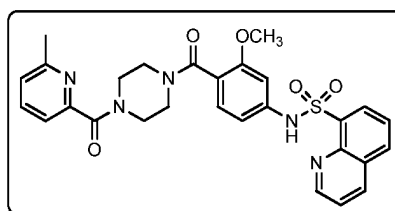
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 4,8 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,1%; LCMS, m/z observado 518,2 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-Isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ay):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,0%; LCMS, m/z observado 532,2 ($M+1$) $^+$.

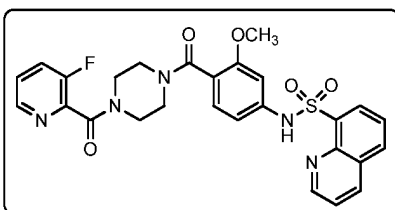
N-(3-Metoxi-4-(4-(6-metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120az):



5

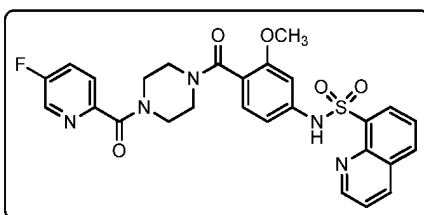
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,2 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (m, 3H): 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS, m/z observado 546,2($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ba):



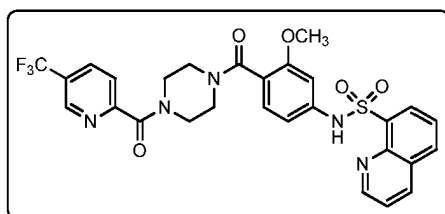
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7-7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS, m/z observado 550,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Fluoropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bb):

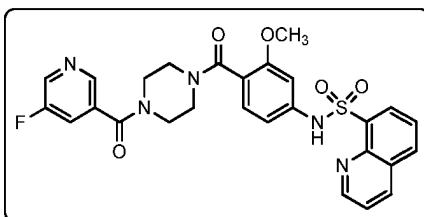


15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7-7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,3 (s, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,9%; LCMS, m/z observado 550,2 ($M+1$) $^+$.

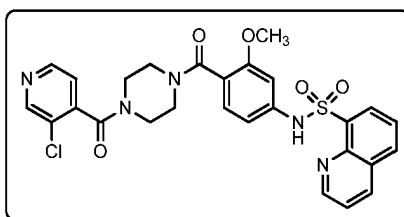
N-(3-Metoxi-4-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bc):



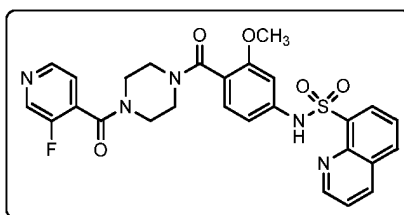
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2 %; LCMS, m/z observado 600,3($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Fluoronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bd):

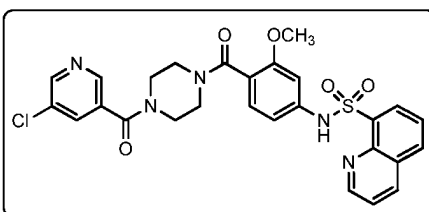
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,5%; LCMS, m/z observado 550,3 ($M+1$) $^+$.

5 **N-(4-(4-(3-Cloroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120be):**

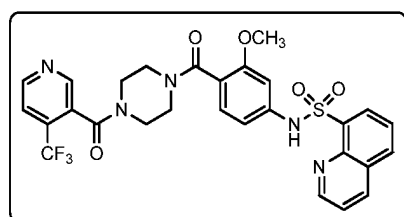
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS, m/z observado 566,25 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bf):

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,9%; LCMS, m/z observado 550,35 ($M+1$) $^+$.

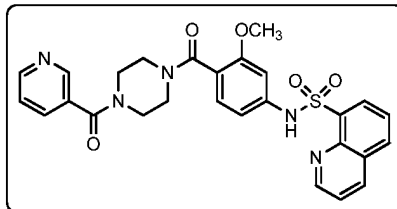
N-(4-(4-(5-Cloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bg):

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,5%; LCMS, m/z observado 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bh):

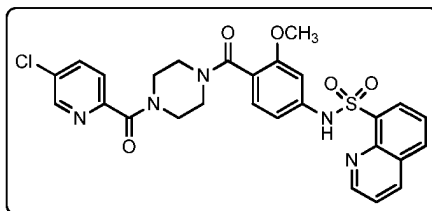
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 90,6%; LCMS, m/z observado 600,35 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenilquinolin-8-sulfonamida (120bi):



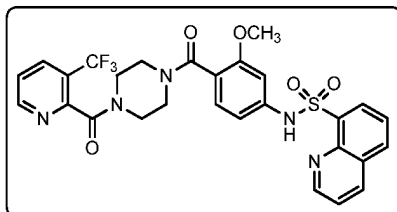
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6-8,6 (m, 2H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,5 %; LCMS, m/z observado 532,35 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Cloropicolinoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bj):



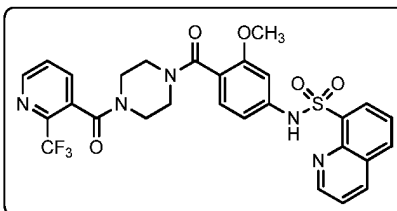
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 92,08%; LCMS, m/z observado 566,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(3-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bk):



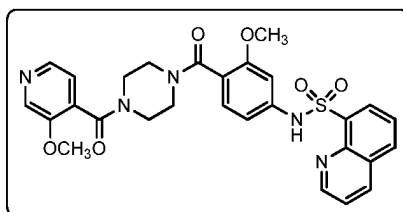
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 92,08%; LCMS, m/z observado 566,3 ($M+1$) $^+$.

15 **N-(3-Metoxi-4-(4-(2-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bl):**



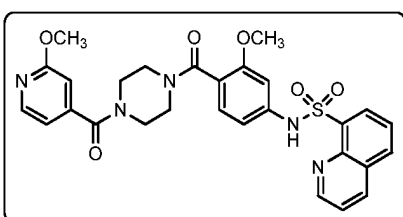
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,5%; LCMS, m/z observado 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(3-metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bm):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 93,2%; LCMS, m/z observado 562,3 ($M+1$) $^+$.

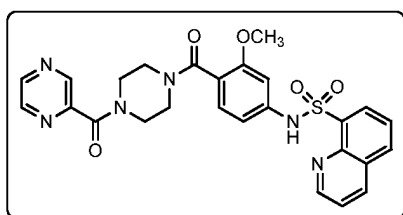
N-(3-Metoxi-4-(4-(2-metoxiisonicotinoyl)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bn):



5

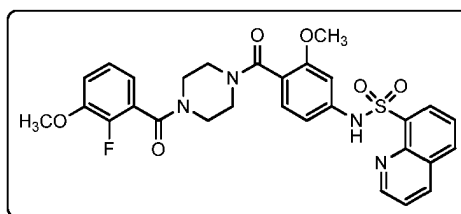
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,5%; LCMS, m/z observado 562,4 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(pirazina-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bo):



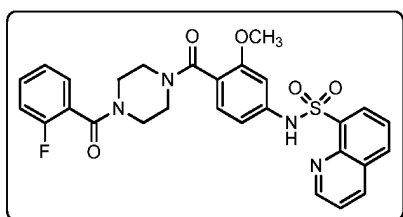
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H), 9,2 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,9%; LCMS, m/z observado 533,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Fluoro-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bp):

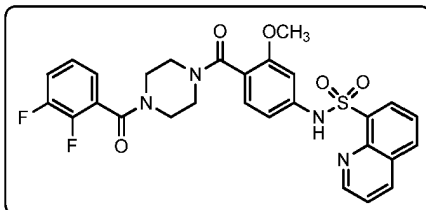


15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS, m/z observado 579,2 ($M+1$) $^+$.

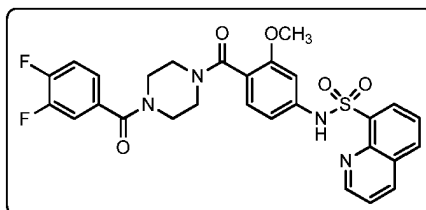
N-(4-(4-(2-Fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bq):



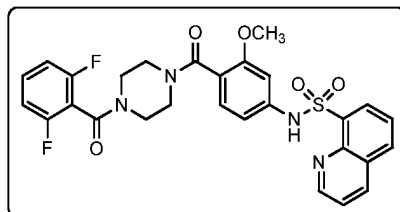
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 6H), 8,8 (m, 1H), 8,0 (m, 3H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,5%; LCMS, m/z observado 549,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120br):

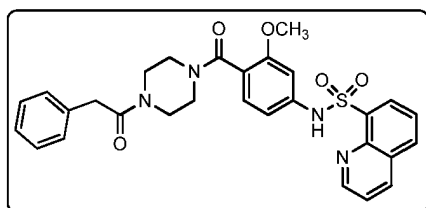
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,1%; LCMS, m/z observado 567,1 ($M+1$) $^+$.

5 **N-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bs):**

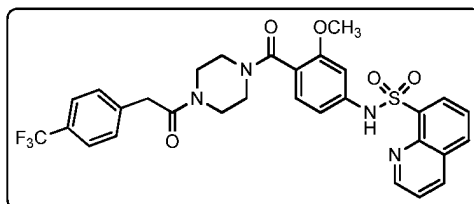
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,9%; LCMS, m/z observado 567,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bt):

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS, m/z observado 567,0 ($M+1$) $^+$.

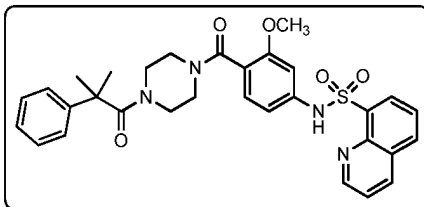
N-(3-Metoxi-4-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bu):

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS, m/z observado 545,2 ($M+1$) $^+$.

N-(3-Metoxi-4-(4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bv):

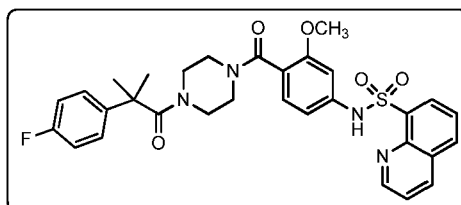
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS, m/z observado 613,1 ($M+1$) $^+$.

***N*-(3-Metoxi-4-(4-(2-metil-2-fenilpropanoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bw):**



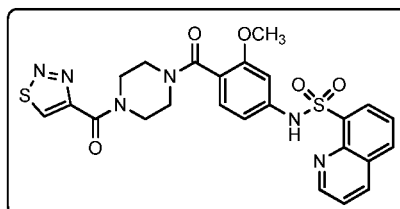
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,3%; LCMS, m/z observado 573,45 ($M+1$) $^+$.

***N*-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120bx):**



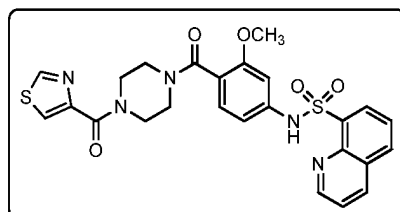
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS, m/z observado 591,3 ($M+1$) $^+$.

***N*-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120by):**



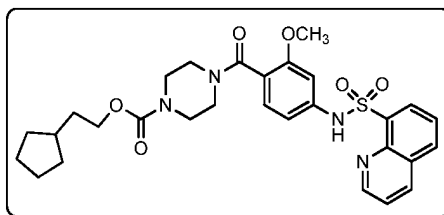
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 539,3 ($M+1$) $^+$.

15 ***N*-(3-Metoxi-4-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120bz):**



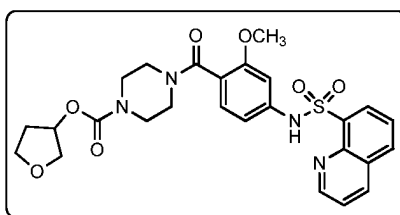
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,6%; LCMS, m/z observado 538,3 ($M+1$) $^+$.

4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclopentiletilo (120ca):



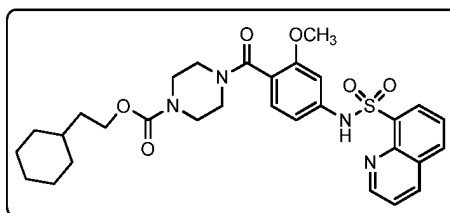
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 4H), 1,6 (m, 8 H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,7 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,8%; LCMS, m/z observado 567,1 ($M+1$) $^+$.

5 **4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo (120cb):**



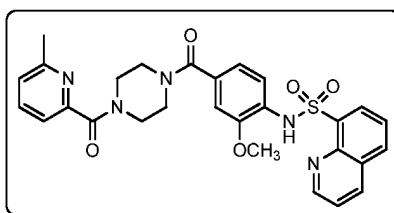
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 3,0-3,6 (m, 4 H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 5,2 (s, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,2%; LCMS, m/z observado 541,05 ($M+1$) $^+$.

10 **4-(2-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclohexiletilo (120cc):**



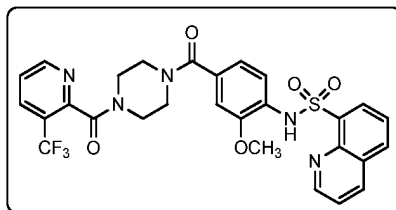
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (m, 10H), 1,6-1,8 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 6,4 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,7%; LCMS, m/z observado 581,4 ($M+1$) $^+$.

15 **N-(2-Metoxi-4-(4-(6-metilpicolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cd):**



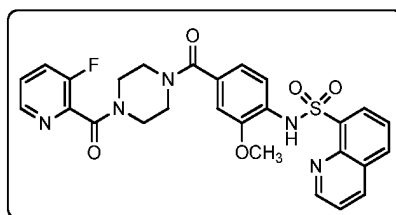
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,1 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,6%; LCMS, m/z observado 546,3 ($M+1$) $^+$.

20 **N-(2-Metoxi-4-(4-(3-(trifluorometil)picolinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120ce):**



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,4-7,7 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,9%; LCMS, m/z observado 600,3 ($M+1$) $^+$.

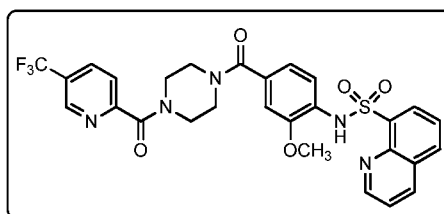
N-(4-(4-(3-Fluoropicolinoyl)piperazin-1-carbonyl)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cf):



5

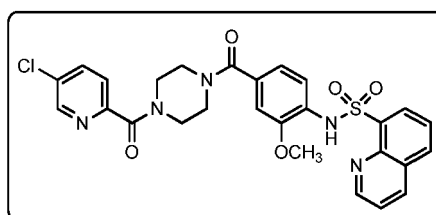
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 5H), 8,0 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,8%; LCMS, m/z observado 550,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(5-(trifluorometil)picolinoyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cg):



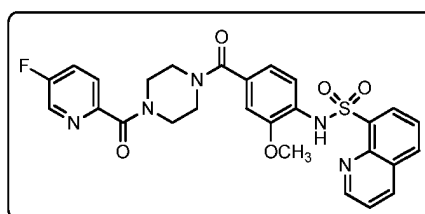
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,6%; LCMS, m/z observado 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(5-Cloropicolinoyl)piperazin-1-carbonyl)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ch):



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (s, 1H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS, m/z observado 566,3 ($M+1$) $^+$.

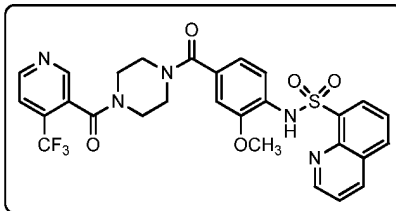
N-(4-(4-(5-Fluoropicolinoyl)piperazin-1-carbonyl)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ci):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H),

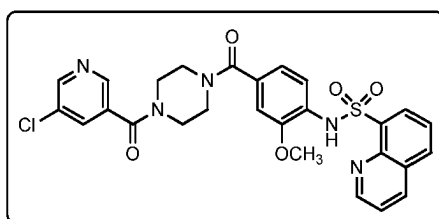
8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, m/z observado 550,3 ($M+1$)⁺.

N-(2-Metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cj):



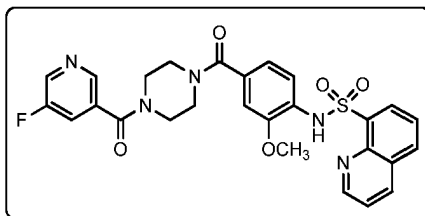
5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,9%; LCMS, m/z observado 600,3 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(5-Cloronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120ck):



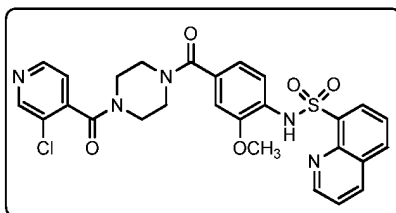
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,7%; LCMS, m/z observado 566,3 ($M+1$)⁺.

10 **N-(4-(4-(5-Fluoronicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cl):**



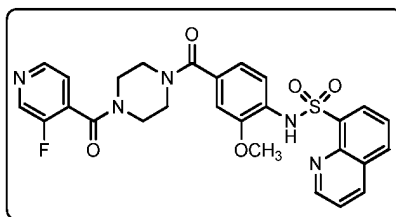
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 8,7 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 89,4%; LCMS, m/z observado 550,3 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(3-Cloroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cm):



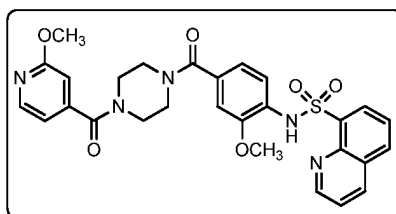
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 4H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,5%; LCMS, m/z observado 566,3 ($M+1$)⁺.

N-(4-(4-(3-Fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (120cn):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 94,9%; LCMS, m/z observado 550,3 ($M+1$) $^+$.

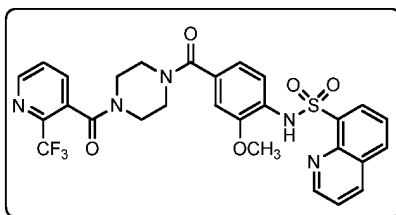
N-(2-Metoxi-4-(4-(2-metoxiisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120co):



5

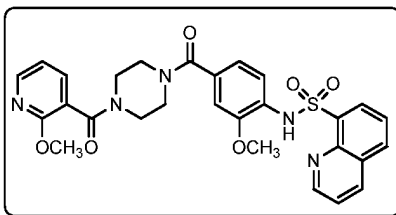
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,6-6,9 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,3%; LCMS, m/z observado 562,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(2-(trifluorometil)nicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cp):



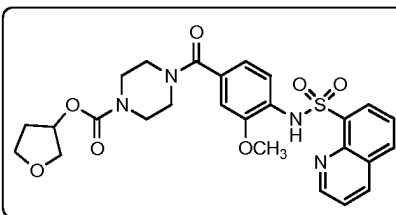
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 5H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS, m/z observado 600,3 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metoxi-4-(4-(2-metoxinicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (120cq):



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,8%; LCMS, m/z observado 562,4 ($M+1$) $^+$.

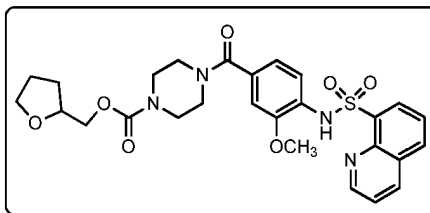
4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de tetrahidrofuran-3-ilo (120cr):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,2 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,6-7,8

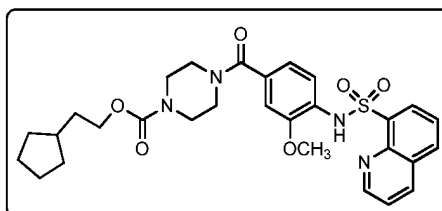
(m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,1%; LCMS, m/z observado 541,0 ($M+1$)⁺.

4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo (120cs):



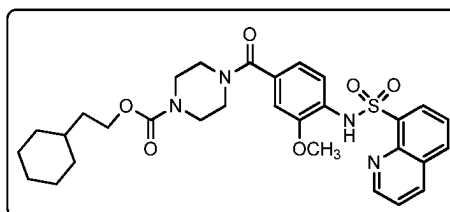
5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (m, 2H), 1,2 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 555,1 ($M+1$)⁺.

4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclopentiletilo (120ct):



10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (m, 6H), 1,6 (m, 12H), 2,0 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 589,1 ($M+1$)⁺.

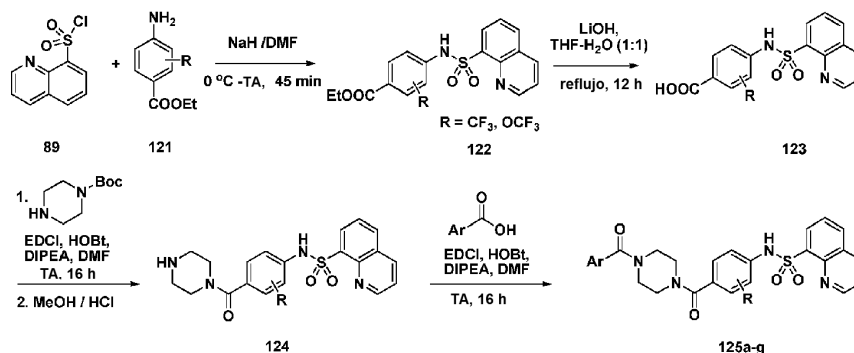
4-(3-metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclohexiletilo (120cu):



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (m, 2H), 1,2 (m, 6H), 1,6 (m, 6H), 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 4,6 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,3%; LCMS, m/z observado 581,4 ($M+1$)⁺.

Síntesis de derivados de piperazina con 3-anillos de fenilo sustituidos con trifluorometilo o 3-trifluorometoxi

Esquema 18



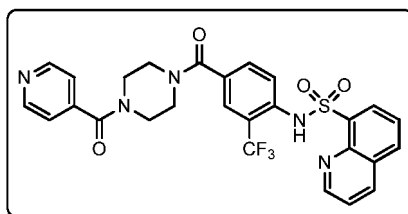
Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 122: A una solución agitada de amina **121** (30,3 mmol) en DMF (20 ml por g) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones hidruro sódico (90,9 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min a TA. Después, se añadió cloruro de quinolina-8-sulfonilo **89** (8,94 g, 39,4 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min más a TA. Después de la finalización de la reacción, la mayor parte del disolvente se retiró a baja presión. El residuo se diluyó con agua enfriada con una mezcla de hielo-EtOAc mixture y el pH se llevó a 7,0 usando una solución estándar de NaH₂PO₄. Después, el producto se extrajo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a baja presión. Después, el producto en bruto resultante (80 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis del producto de hidrólisis 123: A una solución agitada de sulfonamida **122** (22,4 mmol) en THF:H₂O (1:1) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiOH sólido (9,4 g, 224 mmol) a TA. Después, la solución se calentó a reflujo durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) para retirar las impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con una solución de ácido cítrico. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al aire. Las trazas de agua se retiraron por codestilación con tolueno. El sólido de color blanquecino resultante (80 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 124: Se añadieron EDCI (3,8 g, 19,8 mmol) y HOBT (2,67 g, 19,8 mmol) a una solución agitada del ácido **123** (19,8 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (11 ml, 59,45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió Boc-piperazina (3,68 g, 19,8 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener el producto puro, Boc-**125** (8,0 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) durante 2 h a TA. Después de la escisión completa del grupo Boc, el disolvente se retiró a baja presión, para dar el producto en bruto en forma de una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). Después, el producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró a baja presión para obtener la amina libre **125** en forma de un sólido de color blanquecino (6,0 g, 95 %).

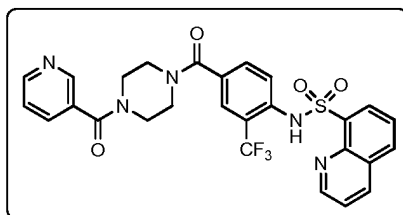
Procedimiento general para la síntesis de amidas 125a-g: Se añadieron EDCI (48 mg, 0,2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0,2525 mmol) a una solución agitada del Ar-COOH (0,2525 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (139 µl, 0,7575 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió amina **124** (100 mg, 0,2525 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros con rendimientos del 52-70%.

N-(4-(4-Isonicotinoilpiperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125a):



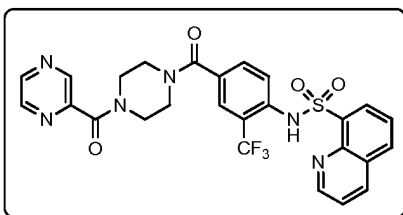
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 2H), 7,4-7,7 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,4-8,8 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, *m/z* observado 570,1 (*M*+1)⁺.

N-(4-(4-Nicotinoilpiperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125b):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 2H), 7,4-7,9 (m, 5H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,4-8,8 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS, m/z observado 570,1 ($M+1$) $^+$.

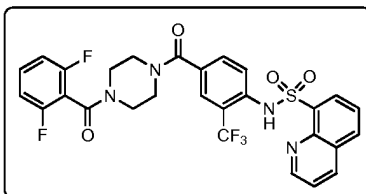
N-(4-(4-(Pirazina-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125c):



5

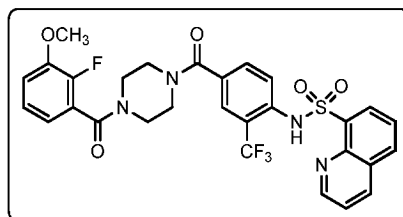
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,4-7,9 (m, 5H), 8,0-8,4 (m, 2H), 8,4-8,8 (m, 3H), 9,1 (m, 2H); Pureza HPLC: 90,0%; LCMS, m/z observado 571,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoi)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125d):



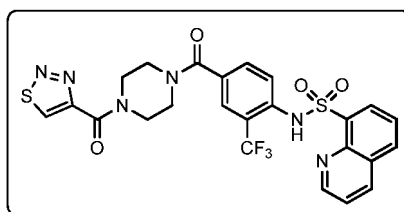
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,9 (m, 6H), 8,2-8,8 (m, 3H), 9,1 (m, 2H); Pureza HPLC: 90,0%; LCMS, m/z observado 571,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Fluoro-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125e):

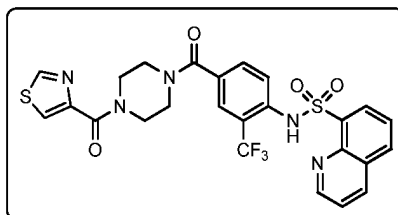


15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 2H), 7,4-7,9 (m, 5H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 2H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 617,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125f):



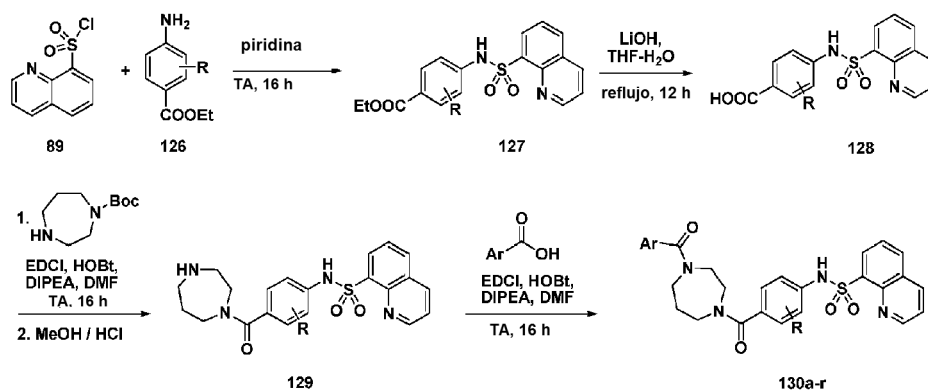
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,4-7,9 (m, 4H), 8,1-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 2H), 9,2 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,0%; LCMS, m/z observado 557,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(Tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (125 g):

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 7,4-7,9 (m, 3H), 8,1-8,6 (m, 4H), 8,8 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS, m/z observado 576,1 ($M+1$) $^+$.

5 Síntesis de compuestos de homopiperazina

Esquema 19



Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 127: A una solución agitada de amina **126** (30,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después, se añadió cloruro de quinolina-8-sulfonilo **89** (8,94 g, 39,4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a baja presión. Las trazas de piridina se retiraron por codestilación con tolueno. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico, y el producto sólido se retiró por filtración y se secó al aire. El producto en bruto resultante (8,0 g, 74 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

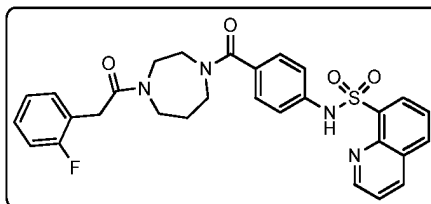
Procedimiento general para la síntesis del ácido 128: A una solución agitada de sulfonamida **127** (22,4 mmol) en THF:H₂O (1:1) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiOH sólido (9,4 g, 224 mmol) a TA. Después, la solución se calentó a reflujo durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml) para retirar las impurezas no polares. La capa acuosa se acidificó (pH 4) con una solución de ácido cítrico. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó al aire. Las trazas de agua se retiraron por codestilación con tolueno. El sólido de color blanquecino resultante (80 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general para la síntesis de amina 129: Se añadieron EDCI (3,8 g, 19,8 mmol) y HOBT (2,67 g, 19,8 mmol) a una solución agitada del ácido **128** (19,8 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (11 ml, 59,45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió Boc-homopiperazina (19,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se puso entonces a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener el producto puro, Boc-**129** (85%) en forma de un sólido de color blanquecino, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) durante 2 h a TA. Después de la escisión completa del grupo Boc, el disolvente se retiró a baja presión, para dar el producto en bruto en forma de una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). Después, el producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró a baja presión para obtener la amina libre **129** en forma de un sólido de color blanquecino (92 %).

Procedimiento general para la síntesis de amidas 130a-r: Se añadieron EDCI (48 mg, 0,2525 mmol) y HOBT (34

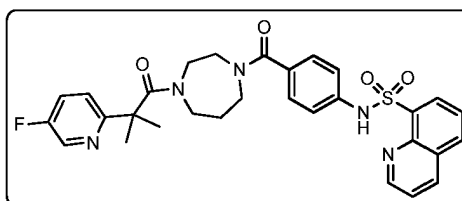
mg, 0,2525 mmol) a una solución agitada del Ar-COOH (0,2525 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (139 µl, 0,7575 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió amina **129** (0,2525 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros con rendimientos del 54-72%.

10 **N-(4-(4-(2-(2-Fluorofenil)acetil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130a):**



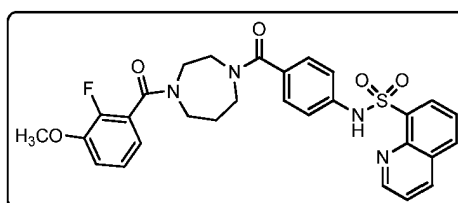
¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ: 3,0-3,8 (m, 10H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,1%; LCMS, *m/z* observado 547,4 (*M+1*)⁺.

15 **N-(4-(4-(2-(5-Fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130b):**



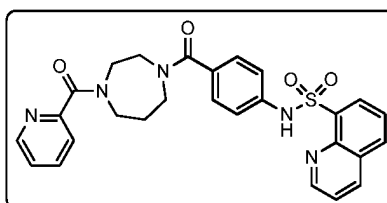
¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ: 1,4 (s, 6H), 3,0-3,8 (m, 10H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,6%; LCMS, *m/z* observado 575,4 (*M+1*)⁺.

N-(4-(4-(2-Fluoro-3-metoxibenzoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130c):



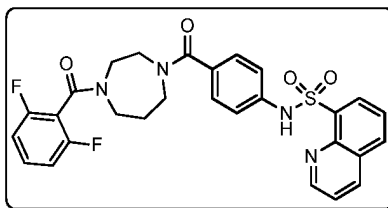
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ: 3,0-3,8 (m, 10H), 3,9 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS, *m/z* observado 561,5 (*M+1*)⁺.

N-(4-(4-Picolinoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130d):



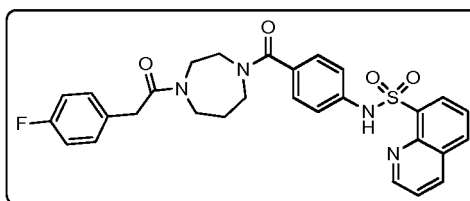
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}) δ: 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, *m/z* observado 516,0 (*M+1*)⁺.

N-(4-(4-(2,6-Difluorobenzoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130e):



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,7%; LCMS, m/z observado 551,3 ($M+1$) $^+$.

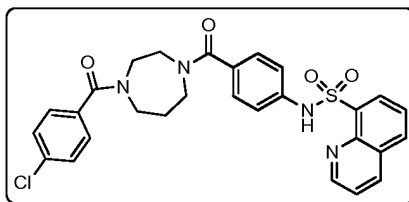
N-(4-(4-(2-(4-Fluorofenil)acetil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130f):



5

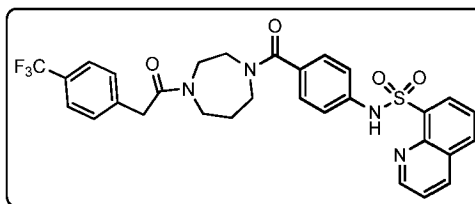
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,6%; LCMS, m/z observado 547,2 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(4-Clorobenzoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130 g):



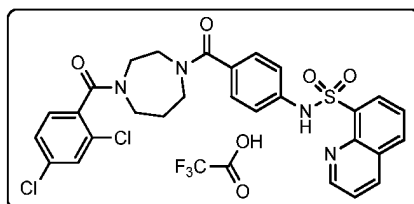
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, m/z observado 549,3 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-(4-(Trifluorometil}fenil) acetil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130h):



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 5H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS, m/z observado 597,2 ($M+1$) $^+$.

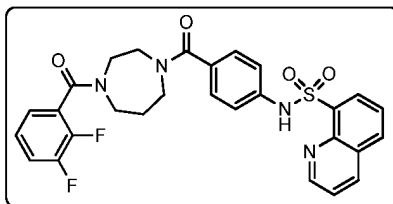
2,2,2-trifluoroacetato de N-(4-(4-(2,4-diclorobenzoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130i):



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 3H), 8,5 (s, 1H), 9,1 (m,

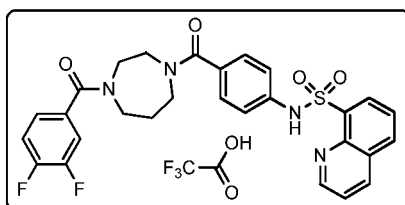
1H); Pureza HPLC: 94,4%; LCMS, m/z observado 582,47 ($M+1$)⁺.

***N*-(4-(4-(2,3-Difluorobenzoi)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130j):**



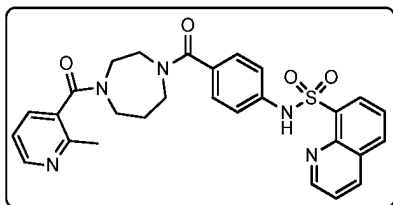
5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,6%; LCMS, m/z observado 549,5 ($M-1$)⁺.

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-(4-(3,4-Difluorobenzoi)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130k):



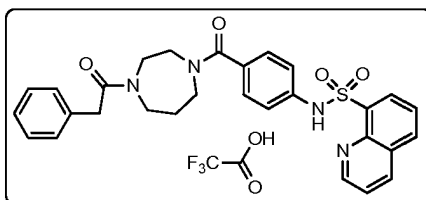
10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, m/z observado 549,3 ($M-1$)⁺.

***N*-(4-(4-(2-Metilnicotinoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130l):**



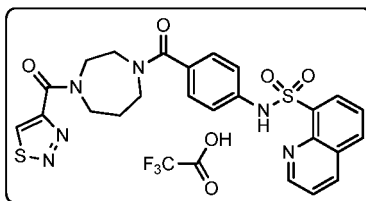
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,0%; LCMS, m/z observado 530,4 ($M+1$)⁺.

15 **2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-(4-(2-Fenilacetil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130m):**



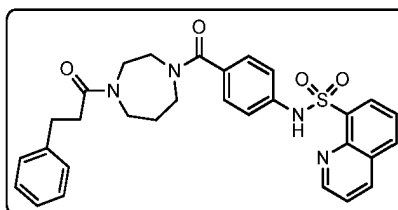
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,4-1,6 (m, 2H), 1,6-2,0 (s, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 6H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS, m/z observado 529,1 ($M+1$)⁺.

20 **2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4-(4-(1,2,3-Tiadiazol-4-carbonil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130n):**



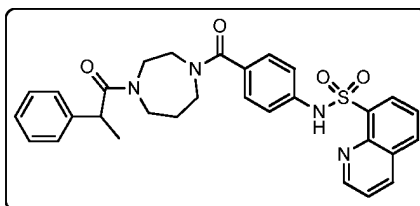
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 6H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,5%; LCMS, m/z observado 523,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(3-Fenilpropanoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130o):



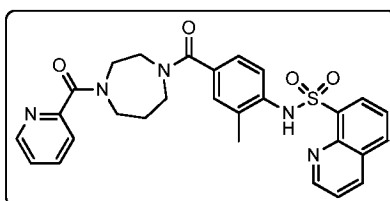
5
 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,4-1,6 (m, 2H), 1,7 (t, 2H), 1,8 (t, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 6H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS, m/z observado 543,1 ($M+1$) $^+$.

N-(4-(4-(2-Fenilpropanoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130p):



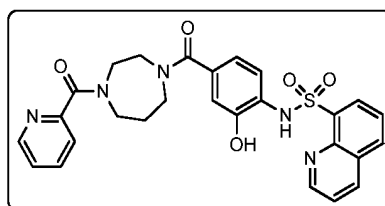
10
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,2 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 4,0 (m, 1H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 6H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,1%; LCMS, m/z observado 543,1 ($M+1$) $^+$.

N-(2-Metil-4-(4-picolinoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130q):



15
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,2 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,3%; LCMS, m/z observado 530,1 ($M+1$) $^+$.

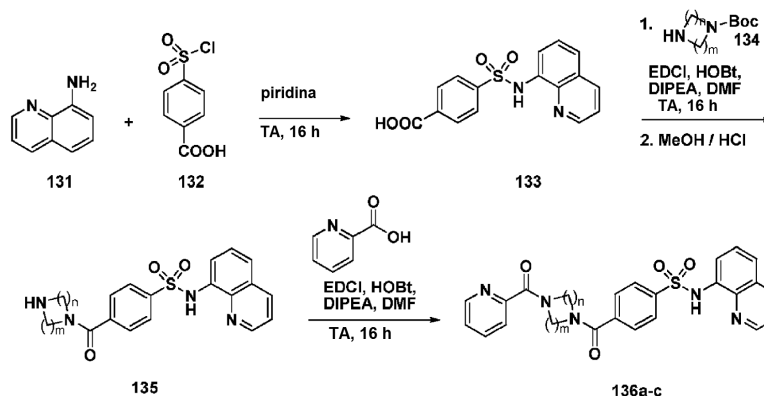
N-(2-Hidroxi-4-(4-picolinoil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (130r):



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,3-1,8 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 8H), 5,8 (s, 1H), 7,0-8,0 (m, 8H), 8,2-8,4 (m, 4H), 9,1 (s, 1H); 10,2 (s, 1H), Pureza HPLC: 98,0%; LCMS, m/z observado 532,2 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de sulfonamidas inversas a base de piperazina

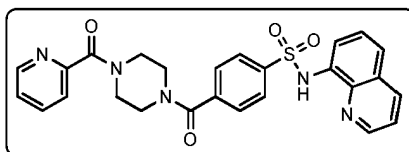
Esquema 20



Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 133: A una solución agitada de quinolina-8-amina **131** (30,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió piridina (50 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después, se añadió ácido 4-(clorosulfonyl)benzoico (**132**, 30,3 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a TA. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a baja presión. Las trazas de piridina se retiraron por codestilación con tolueno. Al residuo resultante se le añadió éter dietílico, y el producto sólido se retiró por filtración y se secó al aire. Después, el producto en bruto resultante (74 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

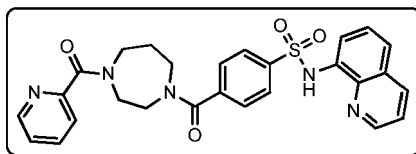
Procedimiento general para la síntesis de sulfonamida 135: Se añadieron EDCI (3,8 g, 19,8 mmol) y HOBT (2,67 g, 19,8 mmol) a una solución agitada del ácido **133** (19,8 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (11 ml, 59,45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió la amina secundaria **134** (19,8 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener el producto puro, Boc-**135** (83%) en forma de un sólido de color blanquecino, que se sometió al tratamiento con HCl metanólico (100 ml) durante 2 h a TA. Después de la escisión completa del grupo Boc, el disolvente se retiró a baja presión, para dar el producto en bruto en forma de una sal HCl. La solución acuosa de la sal se lavó con éter dietílico y se basificó con NaHCO₃ (pH 10). Después, el producto deseado se repartió en acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró a baja presión para obtener la amina libre **135** en forma de un sólido de color blanquecino (95 %).

Procedimiento general para la síntesis de amidas 136a-c: Se añadieron EDCI (48 mg, 0,2525 mmol) y HOBT (34 mg, 0,2525 mmol) a una solución agitada del ácido picolínico (0,2525 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (139 µl, 0,7575 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió amina **135** (100 mg, 0,2525 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se puso a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en el evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice o HPLC preparativa para obtener los productos puros con rendimientos del 55-76%.

4-(4-Picolinoilpiperazin-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencenosulfonamida (136a):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,4-1,6 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-8,0 (m, 10H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (d, 2H), 8,8 (d, 2H), 10,2 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS, *m/z* observado 502,1 (*M*+1)⁺.

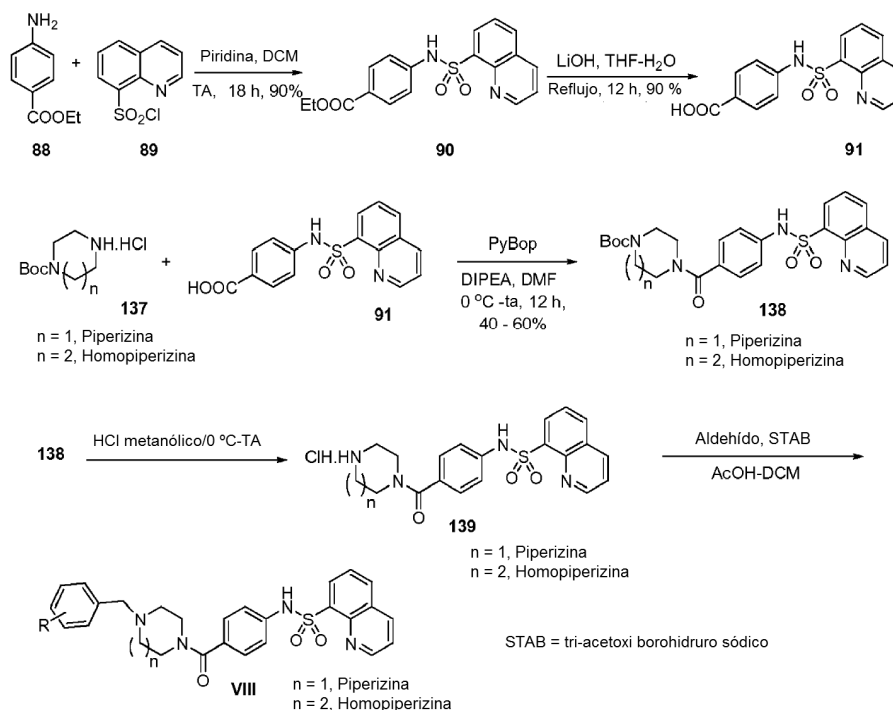
4-(4-Picolinoil-1,4-diazepano-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)bencenosulfonamida (136b):



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,2 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 6H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,6-8,0 (m, 4H), 8,2-9,0 (m, 4H), 10,2 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS, m/z observado 516,2 ($M+1$) $^+$.

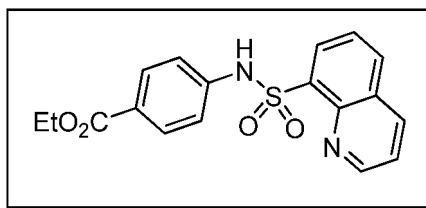
Síntesis de compuestos a base de piperazina serie bencilo con anillos de fenilo sustituidos

Esquema 21



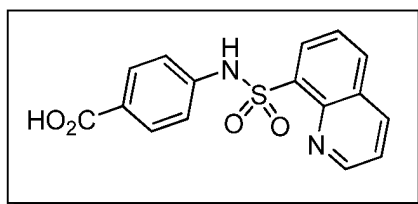
5

Síntesis de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (90):



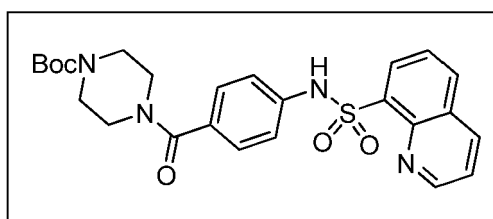
10 A una solución de amina **88** (16 g, 96,85 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se le añadió cloruro de sulfonilo **89** (27,56 g, 121,07 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con DCM, se lavó con agua seguido de HCl 1 N. Después, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto **90** con un rendimiento del 98 % (34 g).

Síntesis de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico (91):



5 A una solución de sulfonamida **90** (34 g, 95,5 mmol) en THF y agua (1:1), se le añadió LiOH (20 g, 47,66 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se filtró. El sólido obtenido de este modo se lavó con Et₂O y se destiló azeotrópicamente por tolueno, a presión reducida para proporcionar el ácido **91** (30 g, rendimiento del 95,8 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

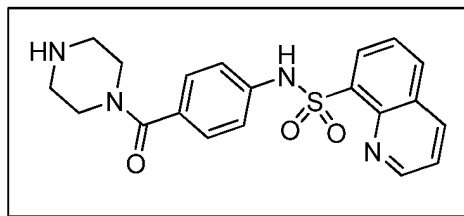
Síntesis de 4-(4-(piperazin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (**138**):



10 A una solución del ácido **91** (2 g, 6,09 mmol) en DMF, se le añadió PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4,75 g, 9,14 mmol) a 0 °C y se dejó agitar durante 5 minutos. Después, a la mezcla se le añadió piperizina/homopiperizina protegida con Boc **137** (1,13 g, 6,09 mmol) a la misma temperatura en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto **138** con un rendimiento del 66 % (2 g).

15

Síntesis de N-(4-(piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (**139**):

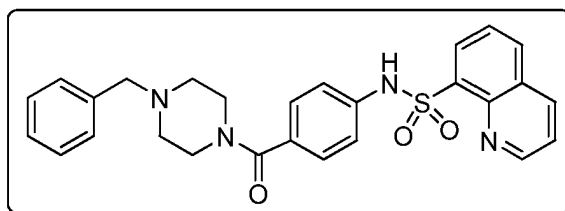


20 A una solución de MeOH·HCl, se le añadió amina Boc-protegida **138** (2 g, 4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida, se lavó con agua seguido de la adición de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto **139** (1,5 g, rendimiento del 94,30 %).

Procedimiento general para la síntesis del compuesto (VIII-1)-(VIII-216):

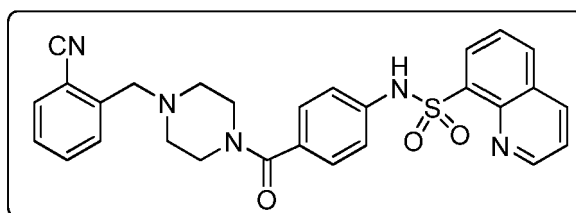
25 A una solución de amina **139** (0,25 mmoles) y el aldehído apropiado (0,27 mmol) en DCM, se le añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Después, a la mezcla de reacción se le añadió STAB (0,26 g, 1,26 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 2:8) para proporcionar el producto (VIII-1)-(VIII-216) con un rendimiento del 32-45 %.

N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-1):



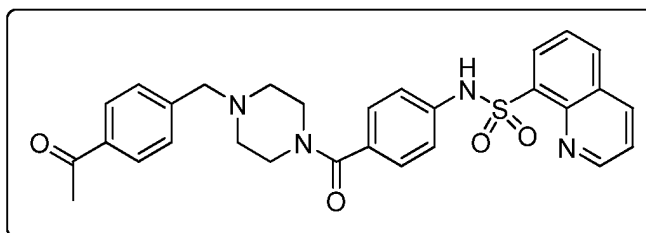
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,7%; LCMS: 487 ($M+1$).

N-(4-(4-(2-cianobencil) piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-2):



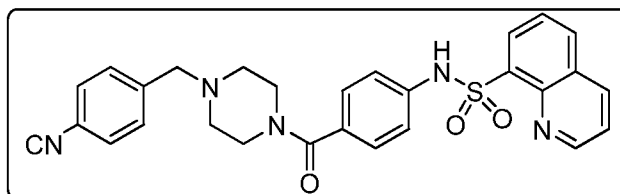
5
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-8,1 (m, 4H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-acetilbencil) piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-3):



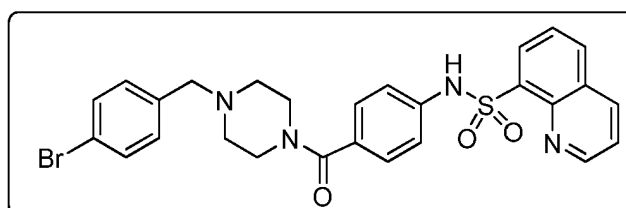
10
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,60-7,71 (m, 2H), 8,01-8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS: 529,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-cianobencil) piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-4):



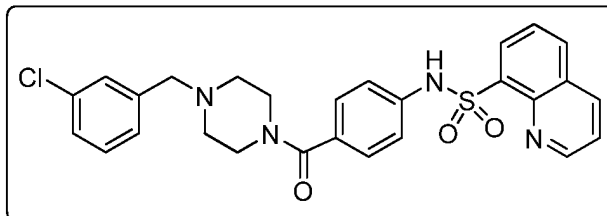
15
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-bromobencil) piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-5):



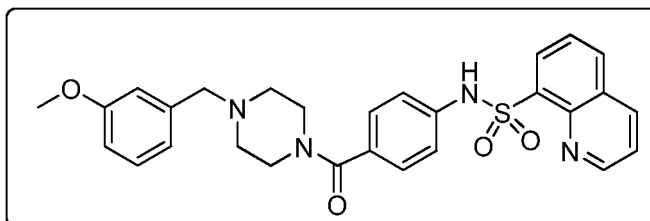
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,3%; LCMS: 566,1 ($M+1$).

***N*-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-6):**



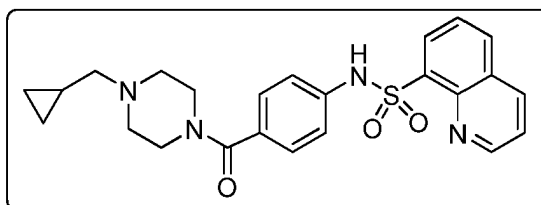
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,8-7,04 (m, 4H), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 4H), 8,0-8,6 (m, 3H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,5%; LCMS: 522,1 ($M+1$).

***N*-(4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-7):**



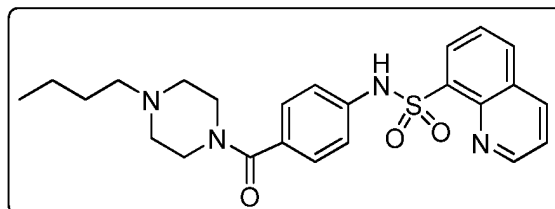
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,68 (s a, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,06 (m, 4H), 7,18 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS: 517,1 ($M+1$).

***N*-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-8):**



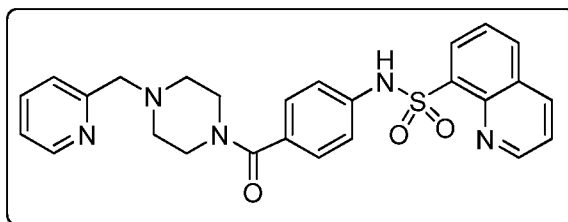
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,2 (t, 2H), 1,3 (t, 2H), 1,31-1,35 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,06 (m, 6H), 7,25-7,42 (m, 3H), 9,18 (s, 1H) 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,81%; LCMS: 451,3 ($M+1$).

15 ***N*-(4-(4-butilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-9):**



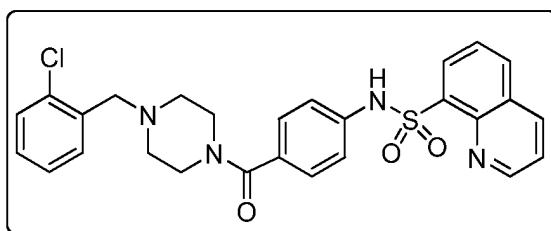
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,25-1,3 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 2,40 (s, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,06 (m, 6H), 7,25-7,42 (m, 3H), 9,18 (s, 1H) 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS: 453,2 ($M+1$).

***N*-(4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-10):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5 (s, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,3-7,4 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,8%; LCMS 488,1 ($M+1$).

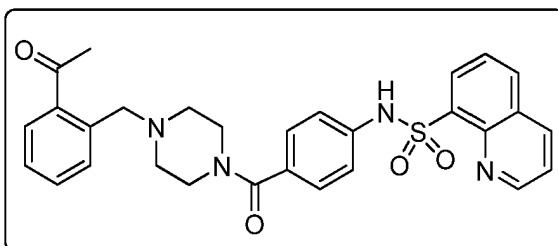
N-(4-(4-(2113-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-11):



5

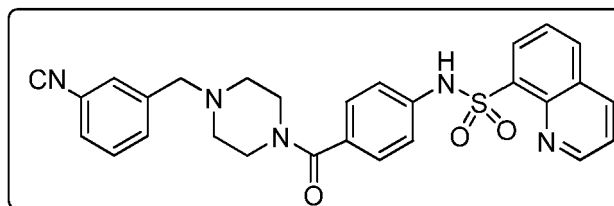
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5 (s, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 4H), 8,0-8,35 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,8%; LCMS: 522,1 ($M+1$).

N-(4-(4-(2-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-12):



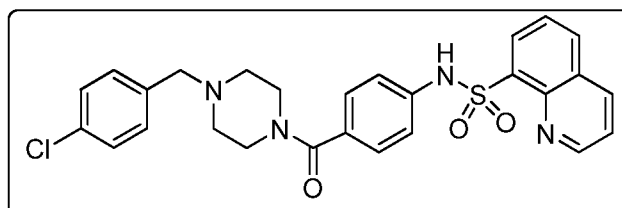
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,45-7,7 (m, 4H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,3%; LCMS: 529,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(3-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-13):



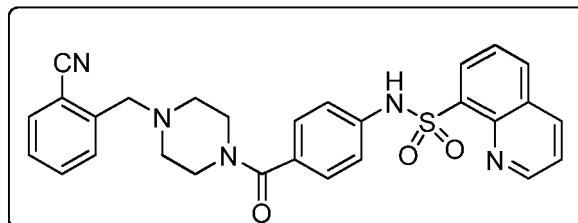
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-8,1 (m, 4H), 10,35 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; MS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-14):



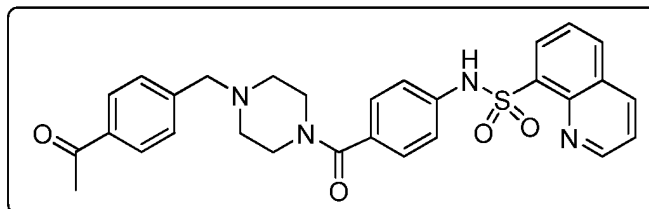
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,3%; LCMS: 522,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(2-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-15):



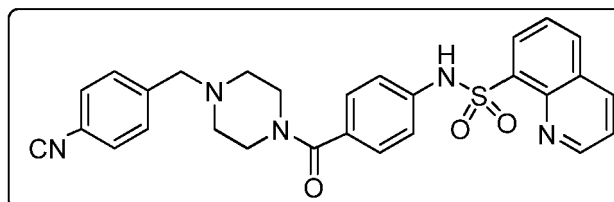
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,5 (s, 2H), 3,68 (s a, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 4H), 8,0-8,35 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,1%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-16):



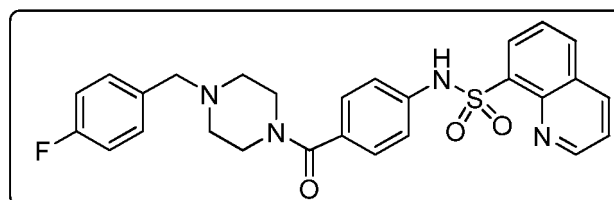
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0-8,28 (m, 2H), 10,3 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS: 529,2 ($M+1$).

N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-17):



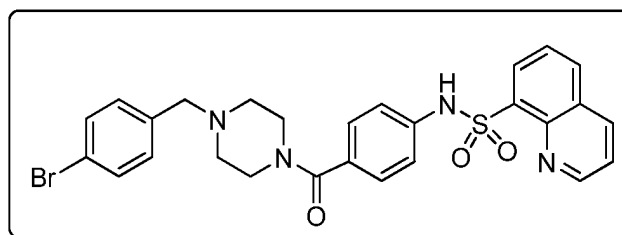
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,8 (s, 2H), 2,40 (d a, 4H), 3,38 (d a, 2H), 3,48 (d, 2H), 6,79-7,04 (m, 6H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,03-8,28 (m, 2H), 10,3 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,8%; LCMS: 512,3 ($M+1$).

15 **N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-18):**



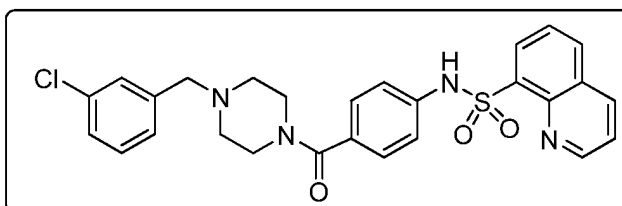
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 6,94 (t, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,62%; LCMS: 505 ($M+1$).

20 **N-(4-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-19):**



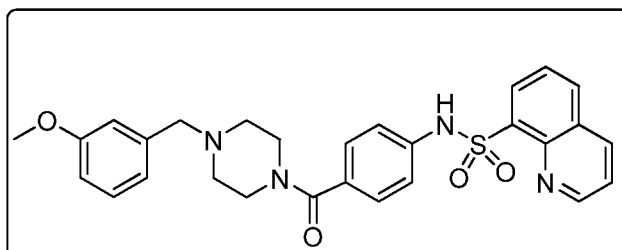
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,21%; LCMS: 567 (M^+).

5 **N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-20):**



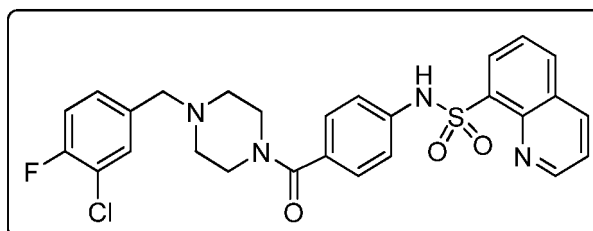
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,01 (d, 2H), 7,16 (t, 3H), 7,21-7,28 (m, 5H), 7,56-7,62 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,41%; LCMS: 567 (M^+ +2).

10 **N-(4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-21):**



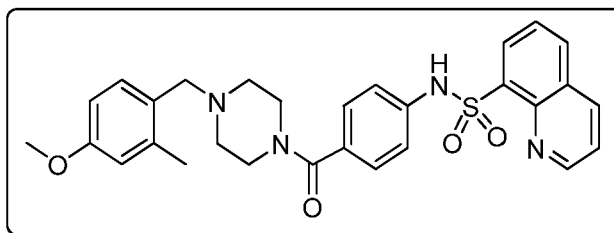
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,10 (c, 4H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,26%; LCMS: 539 (M^+ +23).

15 **N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-22):**



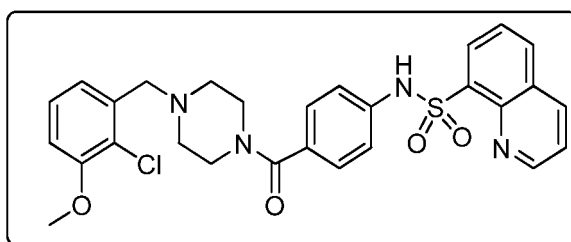
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,10 (s a, 4H), 3,84 (s a, 4H), 4,19 (s, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 96,82%; LCMS: 539 (M^+).

20 **N-(4-(4-(4-metoxi-2-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-23):**



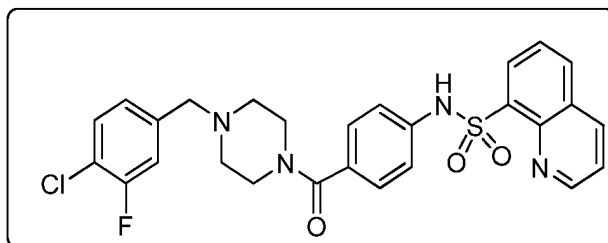
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (s, 3H), 2,80 (s a, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s a, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 96,98%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-cloro-3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-24):**



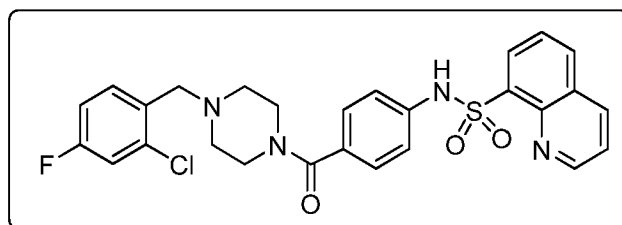
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,41 (s a, 4H), 3,18 (s a, 4H), 3,81 (s a, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,46%; LCMS: 551 (M^+).

10 **N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-25):**



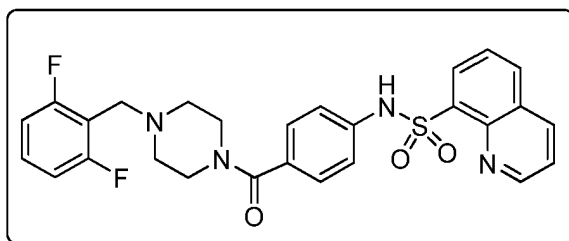
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,15 (s a, 4H), 3,84 (s a, 4H), 4,19 (s, 2H), 7,13-7,24 (m, 6H), 7,48 (t, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,24%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-26):



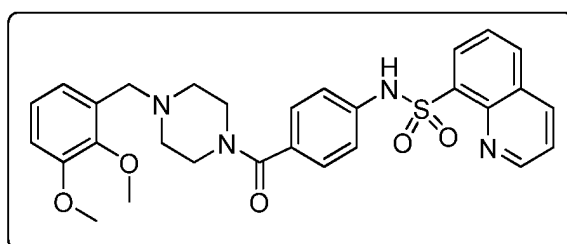
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,37 (s, 4H), 3,21 (s a, 2H), 3,78 (s a, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,56%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-27):



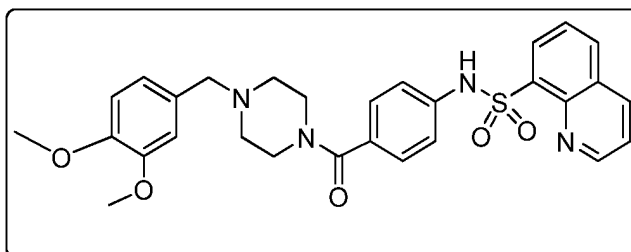
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,07 (s a, 4H), 3,81 (s, 4H), 4,38 (s, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,26%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2,3-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-28):**



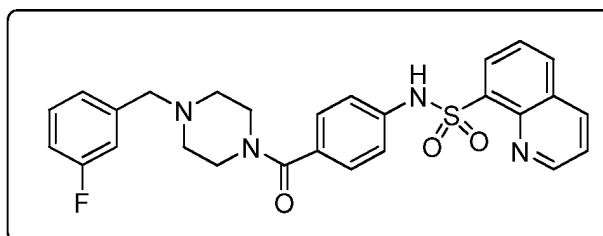
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,63 (s a, 4H), 3,57 (s a, 4H), 3,90 (d, 6H), 4,18 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 6H), 7,58-7,64 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,41%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-29):**



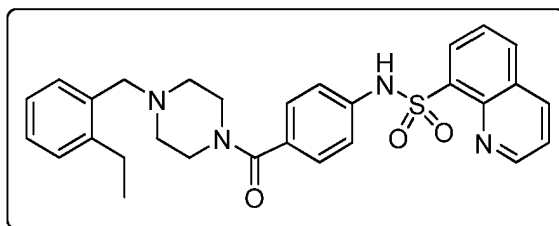
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,63 (s a, 4H), 3,57 (s a, 4H), 3,90 (d, 6H), 4,18 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 92,46%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-30):**



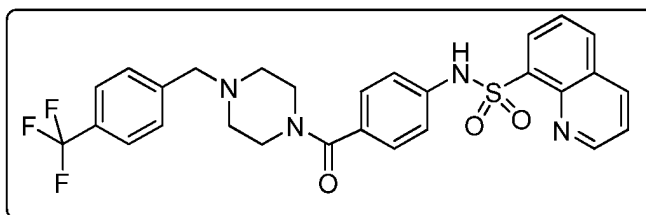
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,09 (s a, 4H), 3,85 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06-7,21 (m, 6H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,92%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(2-etilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-31):**



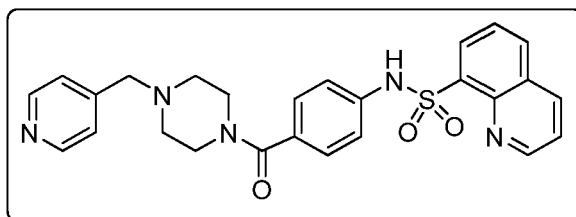
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,22 (t, 3H), 2,41 (s a, 4H), 2,68 (c, 2H), 3,64 (s a, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,22%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-32):**



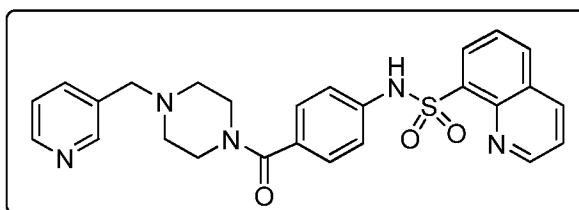
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,18 (s a, 4H), 3,83 (s a, 4H), 4,25 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,60-7,78 (m, 4H), 8,07 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,72%; LCMS: 555 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-33):



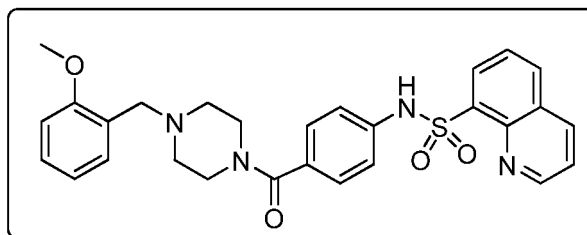
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s a, 4H), 3,33 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 3H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,79 (s a, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,4%; LCMS: 488,3 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-34):



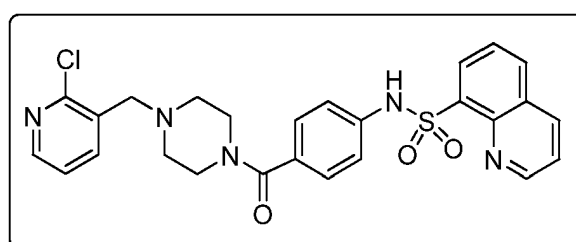
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,40 (s a, 4H), 3,33 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,26 (d, 3H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51-8,59 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,50%; LCMS: 488,0 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-35):



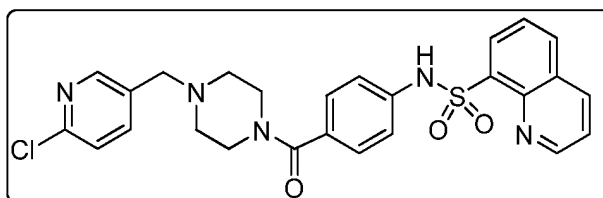
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,42 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,70 (s a, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,83-6,93 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51-8,59 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,9%; LCMS: 517,1 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-36):**



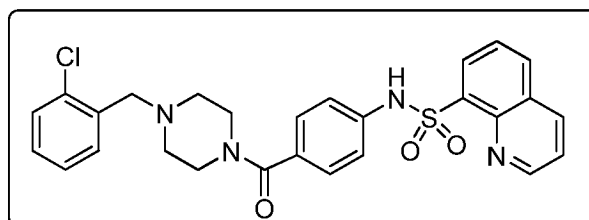
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (s a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,74 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,6%; LCMS: 522 (M^+).

10 **N-(4-(4-(6-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-37):**



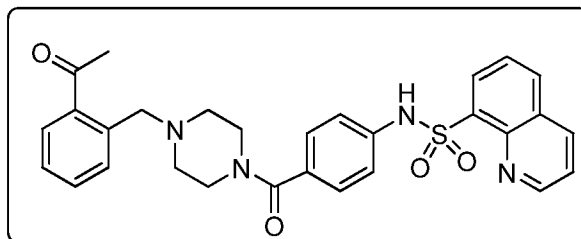
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (s a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,74 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,22%; LCMS: 522 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2-clorobencil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-38):**



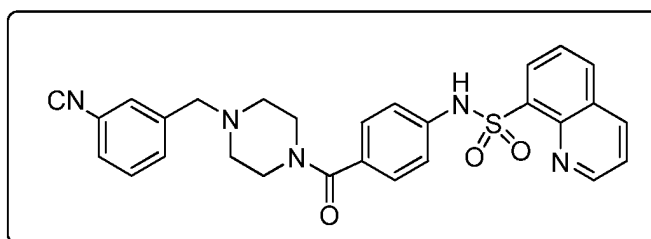
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (d a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,74 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,08-7,24 (m, 4H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,59-7,7,65 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,42%; LCMS: 521 (M^+).

20 **N-(4-(4-(2-acetilbencil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-39):**



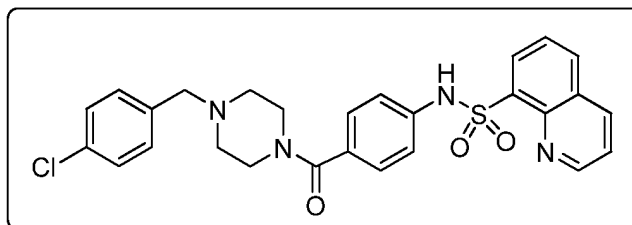
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,31 (s a, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,32%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(3-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-40):**



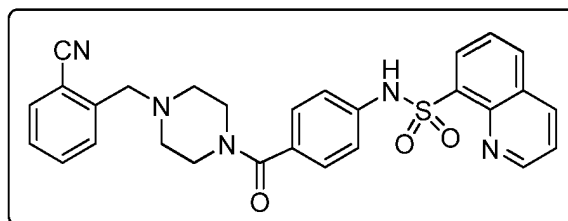
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,43 (d a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,68 (s, 4H), 7,08 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); HPLC: 98,2%; LCMS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-41):



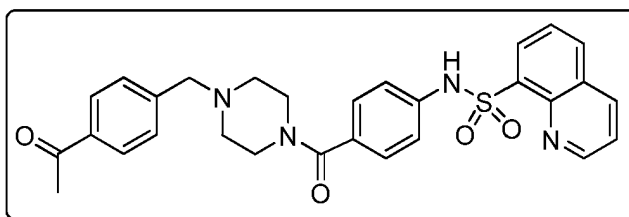
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (d a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,56-7,63 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,9%; LCMS: 521 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-42):



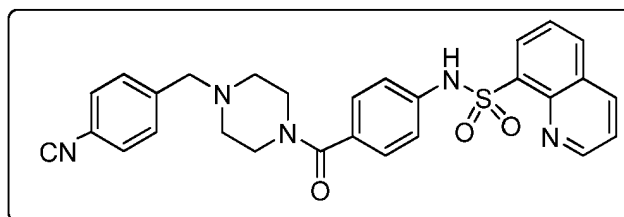
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,70%; ESMS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-acetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-43):



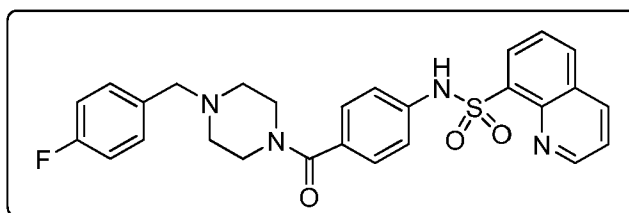
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,34 (s a, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,23%; ESMS: 529 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-44):**



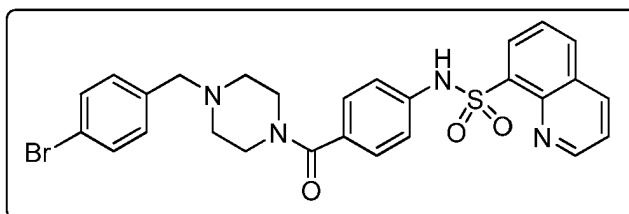
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,68 (s a, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,59-7,64 (m, 4H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,71%; LCMS: 512 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-45):**



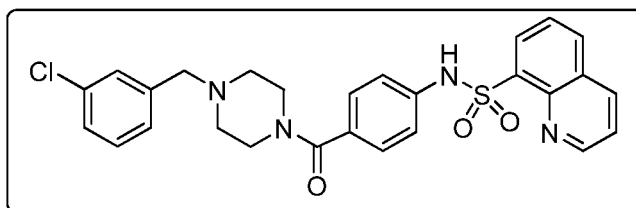
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,35 (s a, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 6,94 (t, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,7%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(4-bromobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-46):**



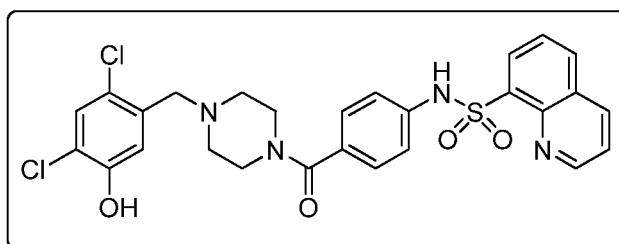
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,18 (t, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS: 567 ($M^+ + 2$).

20 **N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-47):**



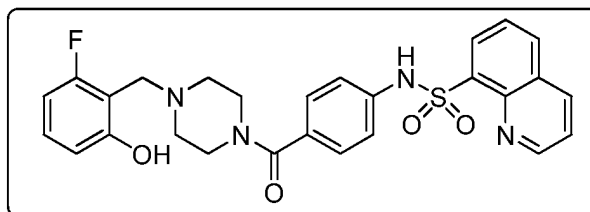
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,39 (d a, 4H), 3,39 (s a, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,98%; ESMS: 521 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2,4-dicloro-5-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-49):**



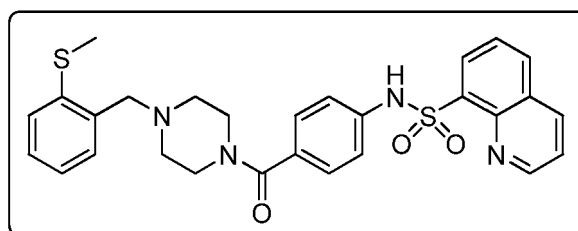
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,48 (s a, 4H), 3,70 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,42%; LCMS: 571 (M^+).

10 **N-(4-(4-(2-fluoro-6-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-50):**



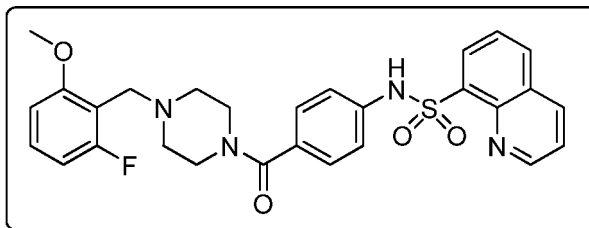
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,39 (s, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,56-6,62 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,89%; LCMS: 521 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(2-metiltio-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-51):**



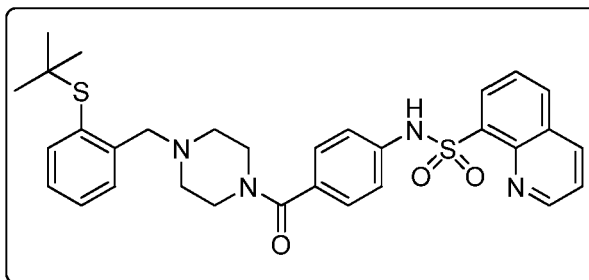
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,35 (s a, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,26 (s, 3H), 7,30 (c, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 91,14%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(2-fluoro-6-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-52):**



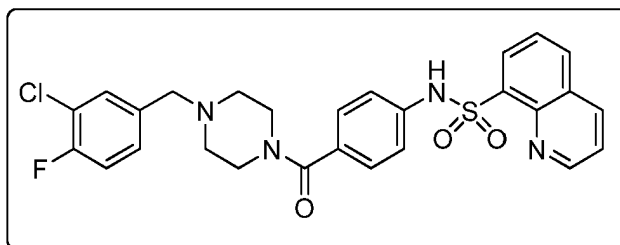
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,62 (s a, 4H), 3,80 (s, 2H), 6,78 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,30 (c, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,18%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-(*tert*-butiltio)benzil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-53):**



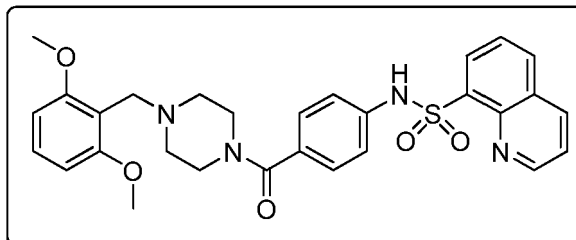
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,24 (s, 9H), 2,37 (s a, 4H), 3,30 (s a, 4H), 3,78 (s, 2H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92%; LCMS: 575 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobenzil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-54):**



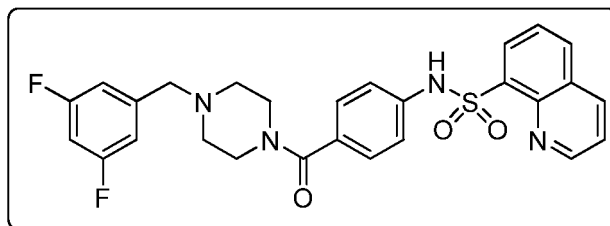
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,29 (s a, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,06-7,18 (m, 4H), 7,25-7,39 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,47%; LCMS: 539 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2,6-dimetoxibenzil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-55):**



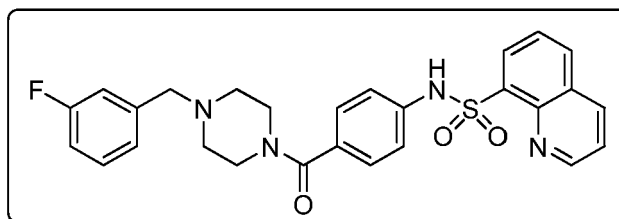
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,50 (s a, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,81 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 7,10 (s, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 94,09%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(3,5-difluorobenzil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-56):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (s a, 4H), 3,45 (s, 3H), 7,01 (d, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,47%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

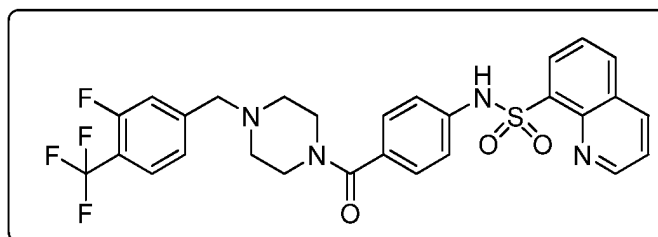
N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-57):



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (s a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,10-7,21 (m, 6H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,31%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

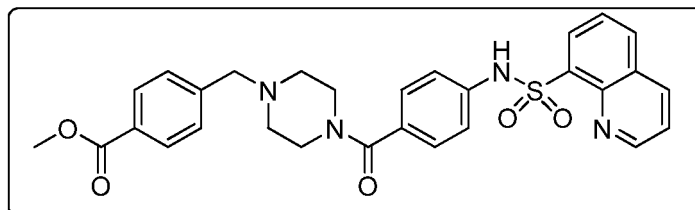
N-(4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-58):



10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,59 (s, 3H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,39(d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,69%; LCMS: 595 ($M^+ + 23$).

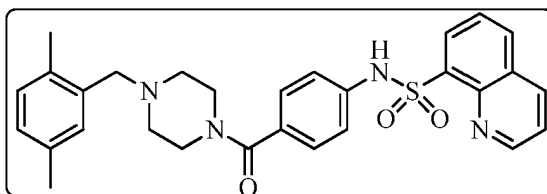
4-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)benzoato de metilo (VIII-59):



15

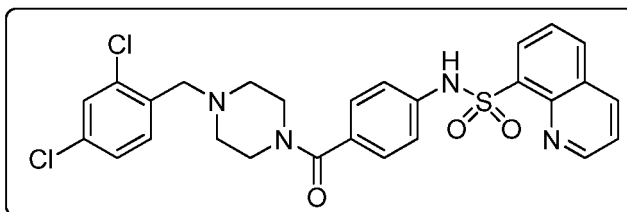
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (s a, 4H), 3,43 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,46(d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$)

N-(4-(4-(2,5-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-60):



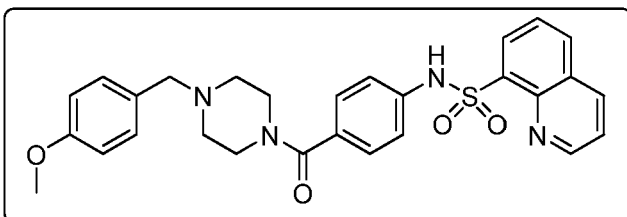
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s, 6H), 2,41 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,73%; LCMS: 515 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-61):**



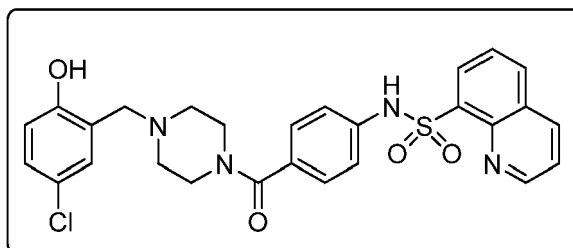
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,10 (c, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,34%; LCMS: 555 (M^+).

10 **N-(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-62):**



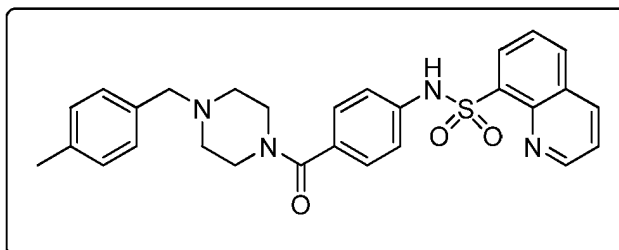
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,52 (s a, 4H), 3,79 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,10-7,21 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,49%; LCMS: 539 (M^+ +23).

15 **N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-63):**



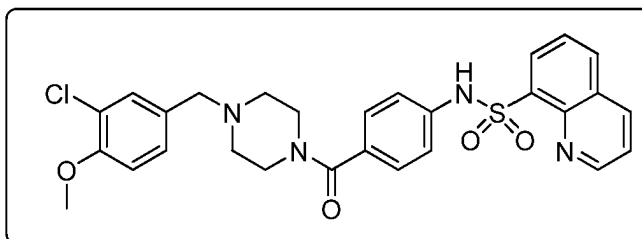
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,59 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 6,79 (c 2H), 7,06-7,21 (m, 6H), 7,70-7,81 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,02%; LCMS: 537 (M^+).

20 **N-(4-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-64):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,30 (s, 4H), 3,42 (s, 4H), 3,46 (s, 2H), 7,06-7,20 (m, 8H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,59%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

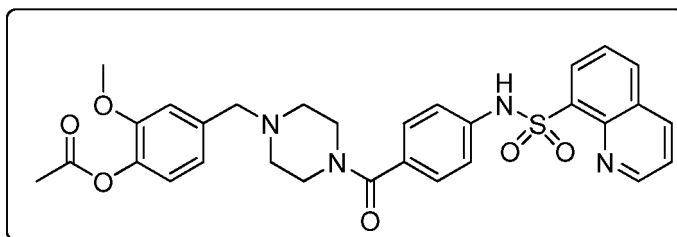
N-(4-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-65):



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,30 (s a, 4H), 3,45 (s a, 6H), 3,81 (s, 3H), 7,04-7,21 (m, 6H), 7,31 (s, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,70%; LCMS: 551 (M^+).

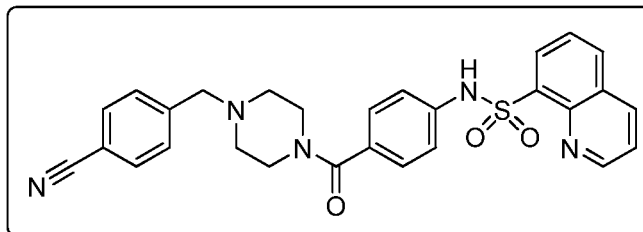
Acetato de 2-metoxi-4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-66):



10

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,22 (s, 3H), 2,38 (s a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,42 (s, 1H); Pureza HPLC: 91,90%; LCMS: 575 ($M^+ + 1$).

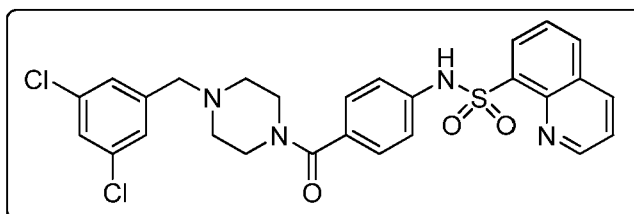
N-(4-(4-(4-cianobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-67):



15

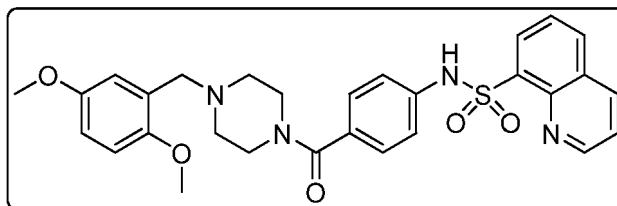
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,23 (s a, 4H), 3,41 (s a, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,06 (c, 4H), 7,22 (s, 2H), 7,62-7,76 (m, 4H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,87%; MS: 512 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-68):



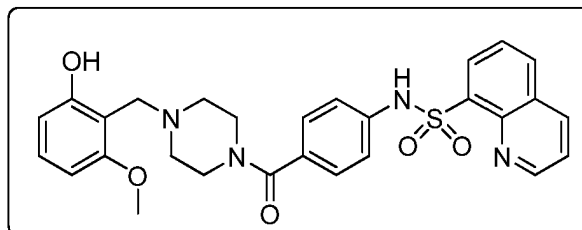
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,24 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,44 (s, 2H), 7,08 (c, 3H), 7,30 (2H), 7,41 (s, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,83%; LCMS: 555 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2,5-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-69):**



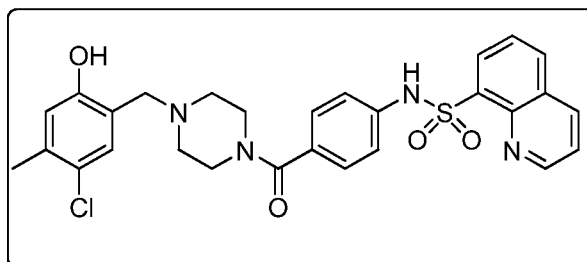
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,23 (s a, 4H), 3,40 (s, 4H), 3,61 (d, 6H), 3,72 (s, 2H), 6,82 (d, 3H), 7,02-7,10 (m, 4H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,63%; LCMS: 547 (M^+).

10 **N-(4-(4-(2-hidroxi-6-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-70):**



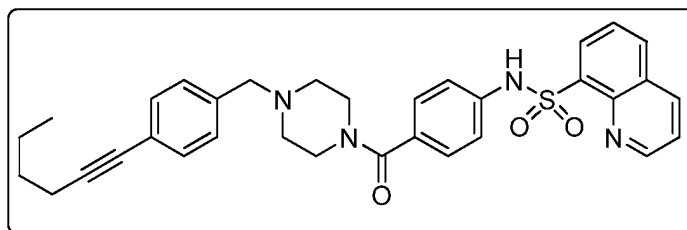
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,36 (s a, 4H), 3,54 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 6,36 (d, 1H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,03%; LCMS: 533 (M^+).

15 **N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-71):**



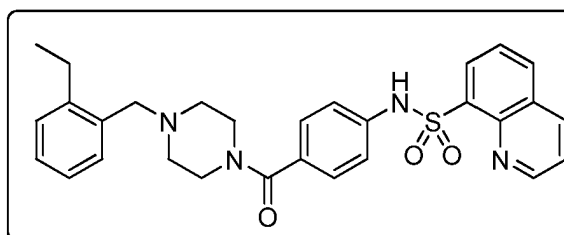
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,18 (s, 3H), 2,30 (s a, 4H), 3,41 (s, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,65-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,25%; LCMS: 551 (M^+).

20 **N-(4-(4-(4-(hex-1-inil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-72):**



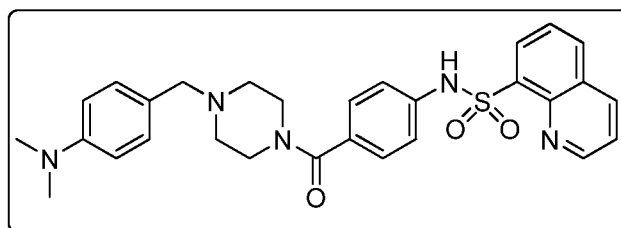
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,93 (t, 3H), 1,38-1,41 (m, 4H), 2,22 (s a, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 7,00-7,12 (m, 4H), 7,22 (dd, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,84%; LCMS: 567 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-etilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-73):**



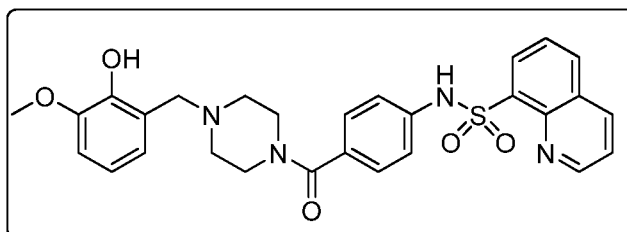
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,12 (t, 3H), 2,23 (s a, 4H), 2,62 (c, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,43 (s a, 4H), 7,04-7,20 (m, 5H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,83%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-dimetilamino)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-74):**



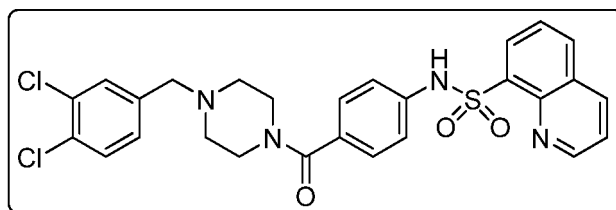
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,21 (s a, 4H), 2,81 (s, 6H), 3,41 (s a, 6H), 6,61 (d, 2H), 7,01-7,11 (m, 6H), 7,48 (d, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,86%; LCMS: 552 ($M^+ + 23$).

15 **N-(4-(4-(2-hidroxi-3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-75):**



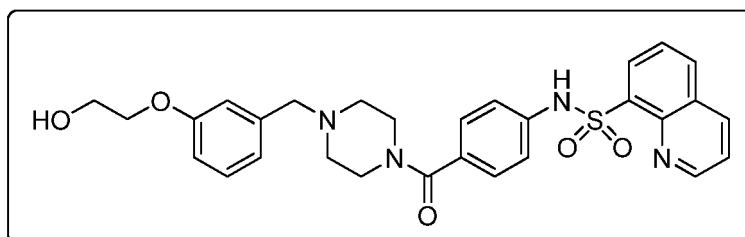
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,30 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 6,66 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,20 (c, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,76%; LCMS: 555 ($M^+ + 23$).

20 **N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-76):**



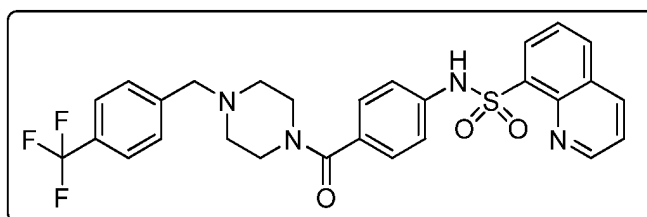
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,24 (s a, 4H), 3,41 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 7,05 (c, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,35%; LCMS: 555 (M^+).

5 **N-(4-(4-(3-(2-hidroxietoksi)encil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-77):**



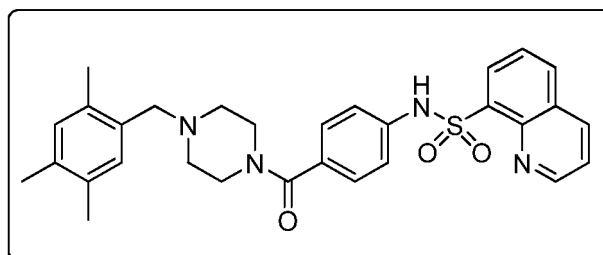
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,23 (s a, 4H), 3,40 (s, 4H), 3,69 (c, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,79-7,01 (m, 3H), 7,12 (c, 4H), 7,18 (t, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,11%; LCMS: 547 (M^+).

10 **N-(4-(4-(4-(trifluorometil)encil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-78):**



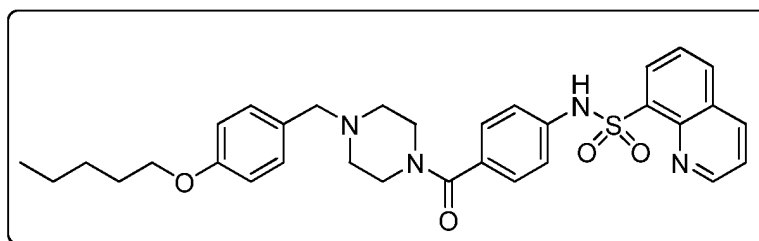
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,24 (s a, 4H), 3,46 (s a, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,08 (c, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,60-7,70 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,28%; LCMS: 555 (M^+).

N-(4-(4-(2,4,5-trimetilencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-79):



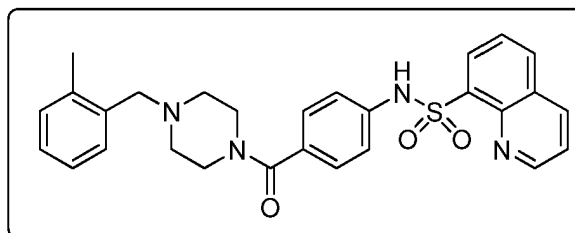
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,12 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,23 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,08 (c, 4H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,58%; LCMS: 529 (M^+).

N-(4-(4-(4-(pentiloxi)encil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-80):



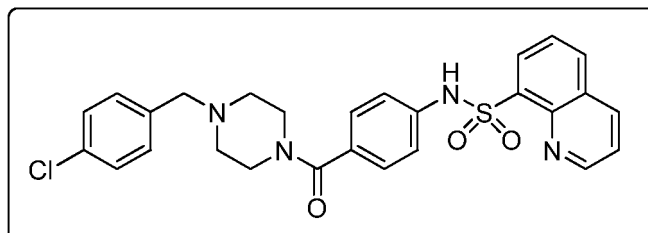
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H), 1,65 (pent., 2H), 2,22 (s a, 4H), 3,38 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,08-7,14 (m, 6H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,80%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-81):**



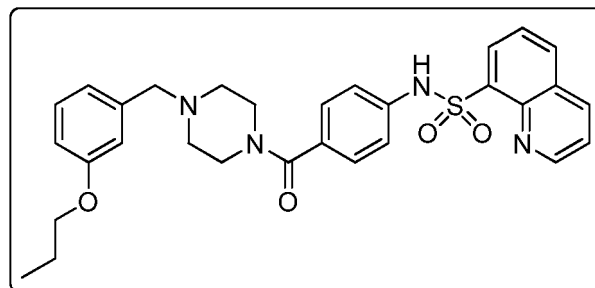
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (s, 3H), 2,36 (s a, 4H), 3,38 (s, 4H), 3,40 (s, 2H), 7,05-7,20 (m, 6H), 7,65-7,74 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,75%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-82):**



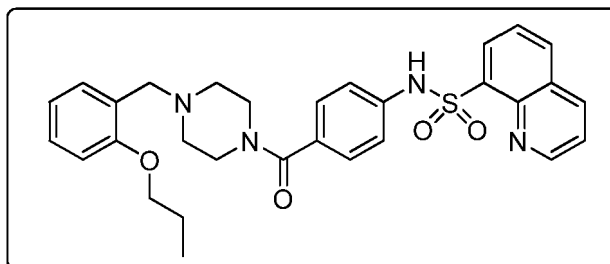
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,61%; LCMS: 522,0 (M^+).

N-(4-(4-(3-propoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-83):



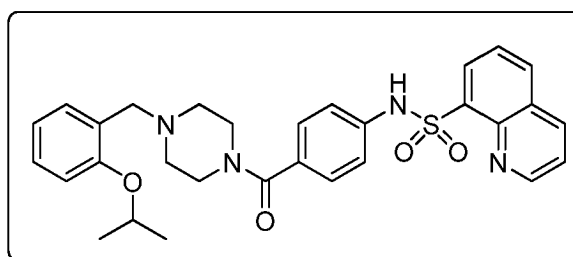
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,97 (t, 3H), 1,70 (c, 2H), 2,32 (s, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,22 (s a, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,36 (t, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,57%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-propoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-84):



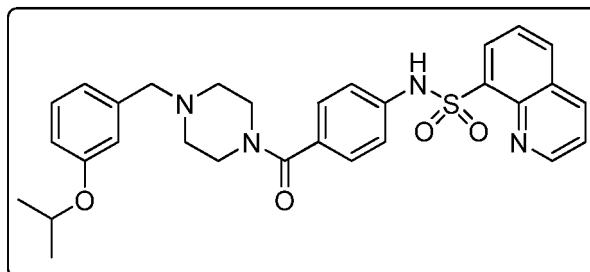
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,97 (t, 3H), 1,70 (c, 2H), 2,36 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,22 (s a, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,40 (s a, 1H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,12%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-isopropoxybenzyl)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-85):**



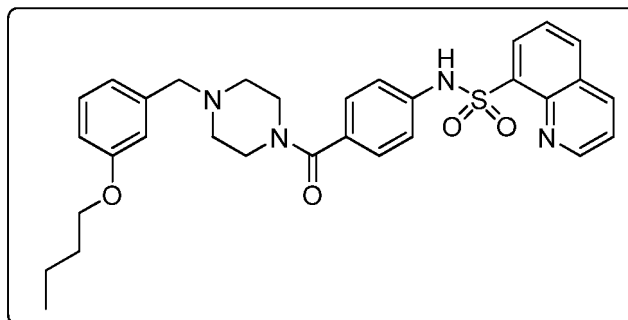
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,37 (d, 6H), 3,12 (s a, 3H), 4,25 (s a, 2H), 4,71-4,75 (m, 1H), 7,01 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,42 (s a, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(3-isopropoxybenzyl)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-86):**

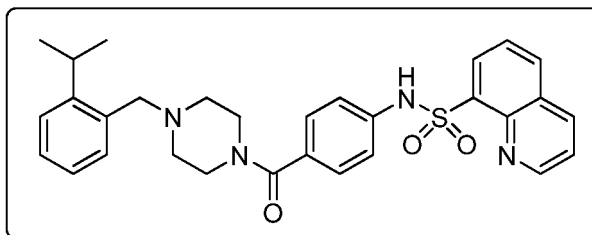


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,29 (d, 6H), 2,36 (s a, 4H), 3,02 (s a, 4H), 4,25 (s, 2H), 4,62 (sextuplete, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,79 (s a, 1H), 10,57 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,11%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

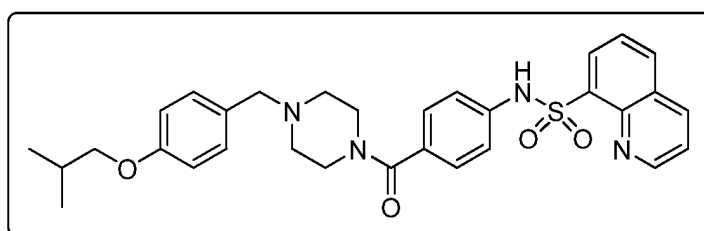
15 **N-(4-(4-(3-butoxybenzyl)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-87):**



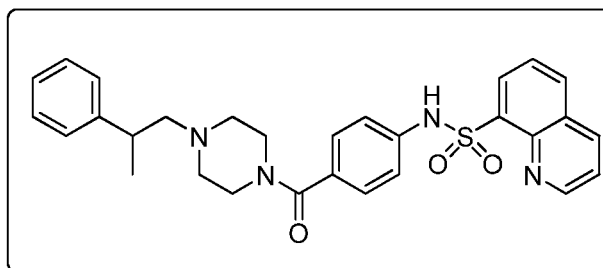
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90 (t, 3H), 1,21 (sextuplete, 2H), 1,64 (pent., 2H), 2,31 (s a, 4H), 3,36 (s a, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,17 (c, 4H), 7,31 (s, 2H), 7,63-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,06%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-88):

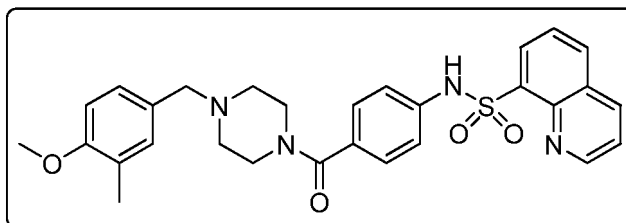
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17 (d, 6H), 3,10 (s a, 4H), 3,21 (s a, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (sextete, 1H), 7,18 (dd, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,21 (s a, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,16%; LCMS: 529 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(4-isobutoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-89):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,96 (d, 6H), 2,00 (septuplete, 1H), 2,99 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,70 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,18 (dd, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,06%; LCMS: 559 (*M*⁺+1).

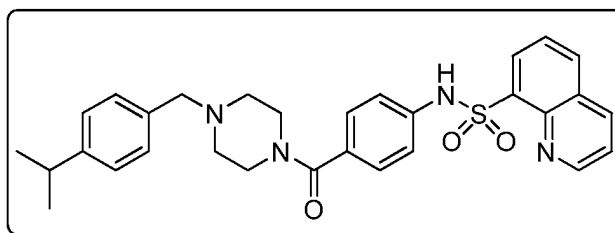
N-(4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-90):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (d, 3H), 2,99 (s a, 3H), 3,21 (s a, 2H), 7,17 (d, 4H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,63-7,74 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,24 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,88%; LCMS: 515 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(4-metoxi-3-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-91):

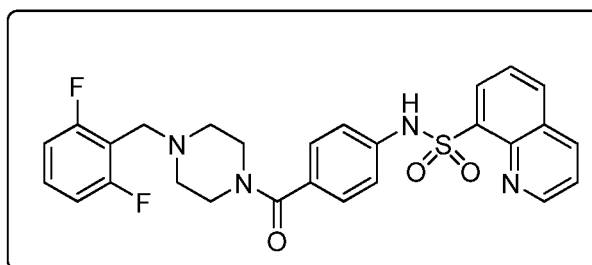
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,19 (s, 3H), 3,02 (s a, 2H), 3,20 (s a, 2H), 3,30 (s a, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,16-7,29 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,86%; LCMS: 531 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(4-isopropilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-92):



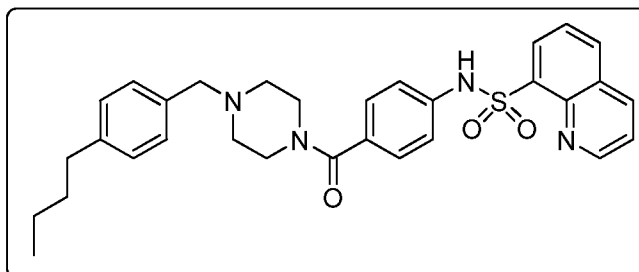
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (d, 6H), 2,31 (s a, 4H), 2,95 (pent., 1H), 3,42 (s a, 4H), 4,22 (s a, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (c, 4H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 10,58 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

5 **Compuesto de *N*-(4-(4-(2,6-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-93):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (s a, 4H), 3,44 (s a, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,02-7,26 (m, 5H), 7,56 (s a, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,64%; LCMS: 523 ($M^+ + 1$).

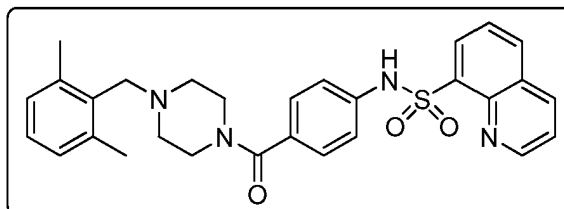
10 ***N*-(4-(4-(4-butylbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-94):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,85 (t, 3H), 1,25 (sextuplete, 2H), 1,32 (pent., 2H), 2,59 (t, 2H), 3,01 (s a, 4H), 3,12 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 4,21 (s, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,98%; LCMS: 543 ($M^+ + 1$).

15

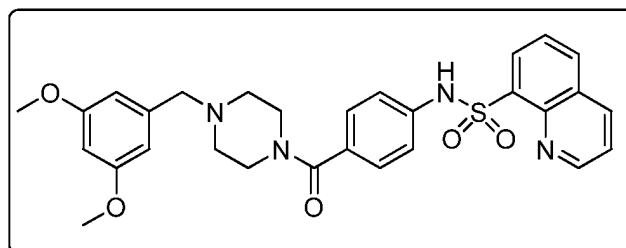
***N*-(4-(4-(2,6-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-95):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (s, 6H), 2,41 (s a, 4H), 3,02 (s a, 2H), 3,20 (s a, 2H), 4,21 (s a, 2H), 7,05 (d, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,55 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,76%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

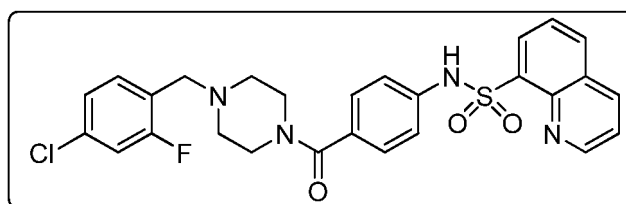
20

***N*-(4-(4-(3,5-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-96):**



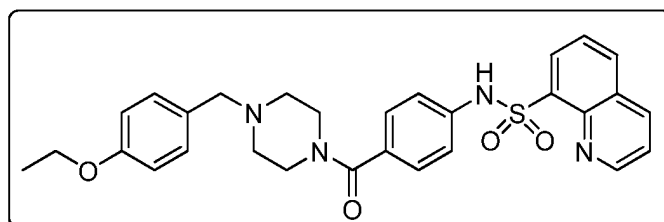
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,44 (s a, 4H), 3,72 (d, 6H), 4,19 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,18 (dd, 4H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,51 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,00%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-97):**



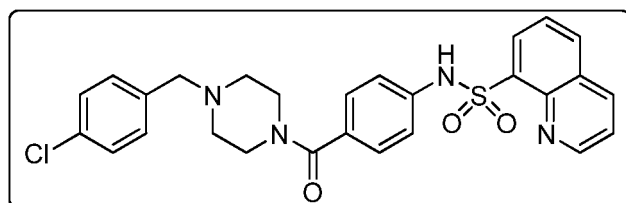
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,46 (s a, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,22 (c, 4H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,14 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,85 %; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(4-etoibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-98):



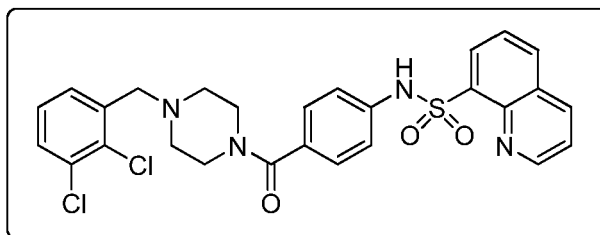
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,23 (t, 2H), 4,00 (c, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,17 (dd, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,83%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-99):



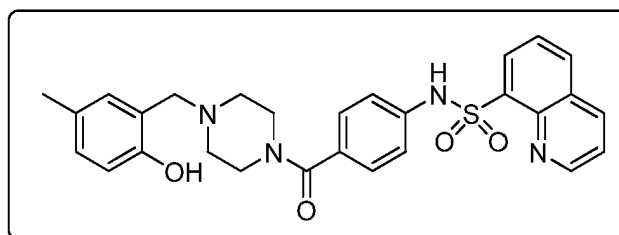
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,34 (s a, 4H), 3,23 (s a, 2H), 3,62 (s a, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,16-7,20 (m, 4H), 7,37-7,57 (m, 4H), 7,79-7,84 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,75%; LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-100):



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,62 (s a, 4H), 3,81 (s, 2H), 7,21 (c, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,15%; LCMS: 555 ($M^+ + 1$).

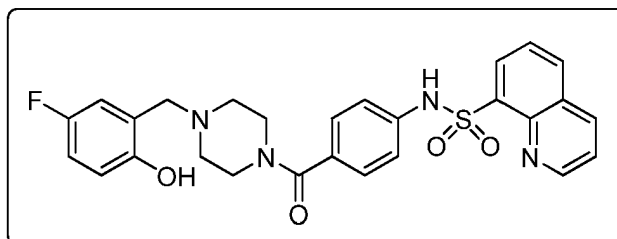
N-(4-(4-(2-hidroxi-5-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-101):



5

^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$) δ : 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,14 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,02%; LCMS: 517 ($M^+ + 1$)

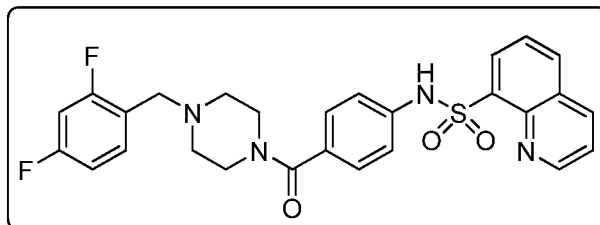
N-(4-(4-(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-102):



10

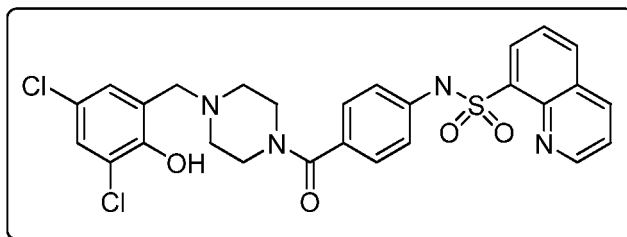
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,30 (s a, 4H), 3,31 (s a, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,04-7,18 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,41 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,95%; LCMS: 521 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (103):



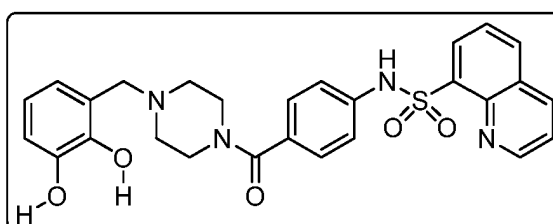
15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,36 (s a, 4H), 3,3 (s a, 4H), 3,7 (s, 2H), 7,05-7,22 (m, 5H), 7,55 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,24%; LCMS: 523,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-104):



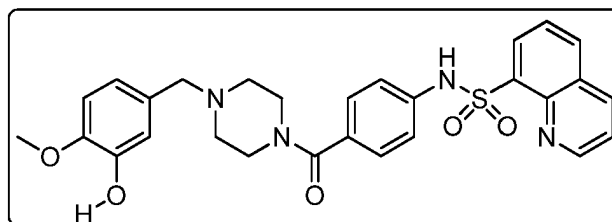
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,32 (s a, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,2 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,95%; LCMS: 572,3 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2,3-dihydroxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-105):**



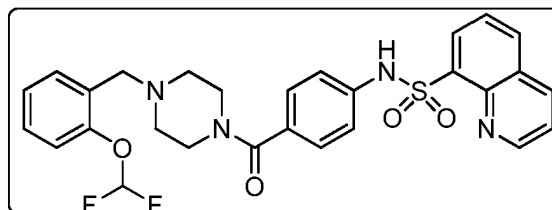
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,30 (s a, 4H), 3,32 (s a, 4H), 3,76 (s, 2H), 4,2 (s a, 2H), 7,19-7,23 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 91,9%; LCMS: 519,1 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(3-hidroxi-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-106):**



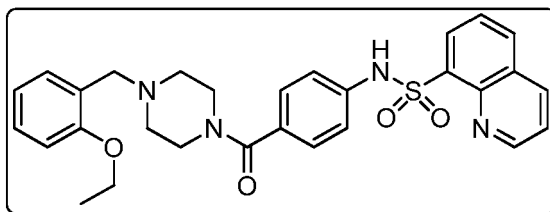
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,19 (s a, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,5%; LCMS: 533,1 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(2-(difluorometoxi)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-107):**



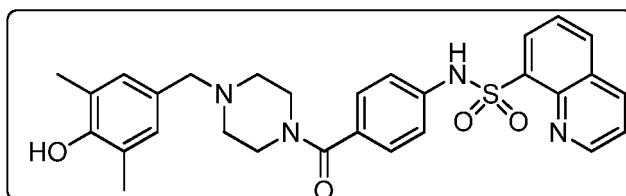
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,7 (s, 1H), 3,19 (s a, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 6,97-7,0 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,4%; LCMS: 553,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-etoxybencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-108):



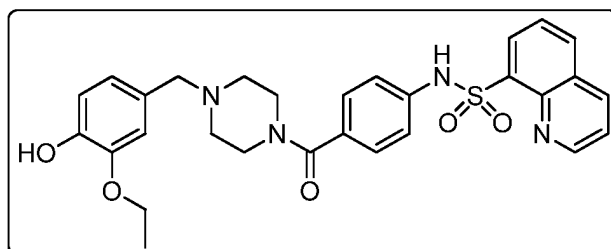
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,89 (t, 3H), 3,19 (s a, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 3,91 (c, 2H), 6,97-7,0 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,2%; LCMS: 553,1 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-109):**



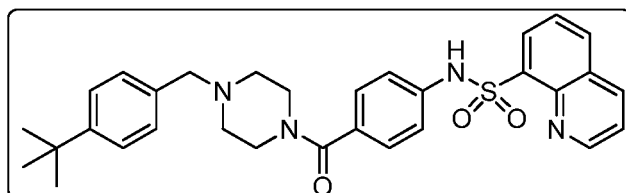
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,2 (s, 6H), 3,19 (s a, 4H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 6,97-7,0 (m, 4H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,60-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS: 531,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-etoxi-4-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-110):



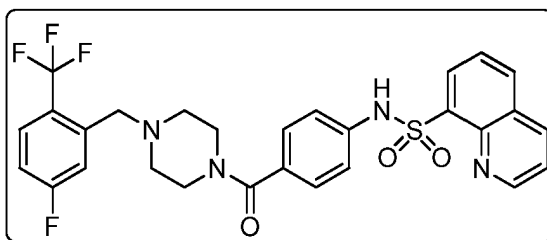
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (t, 3H), 2,42 (s a, 4H), 3,25-3,95 (m, 4H), 3,42 (c, 2H), 3,60 (s a, 2H), 4,21 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,29%; LCMS: 546,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(terc-butil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-111):



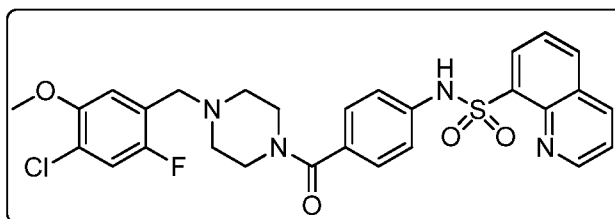
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,30 (s, 9H), 2,56 (s a, 4H), 3,30 (s a, 4H), 3,68 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,45 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,45 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,54 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,47%; LCMS: 543,0 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-112):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,45 (s a, 4H), 3,2-3,6 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 7,20 (s, 4H), 7,59-7,74 (m, 4H), 8,18 (d, 2H), 8,40 (m, 2H), 9,16 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,35%; LCMS: 573,1 ($M^+ + 1$).

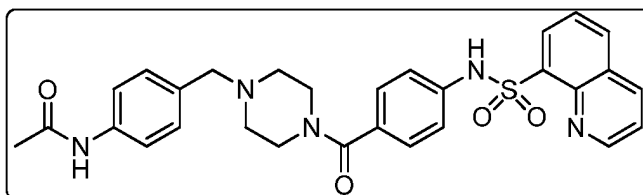
N-(4-(4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-113):



5

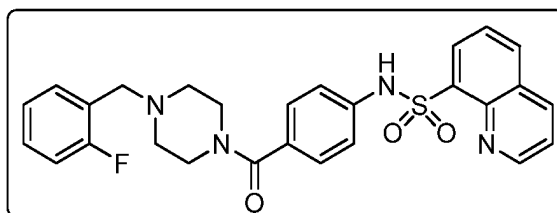
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,91 (s a, 4H), 3,77 (s a, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,13 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,42%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoiil)piperazin-1-il)metil)fenil)acetamida (VIII-114):



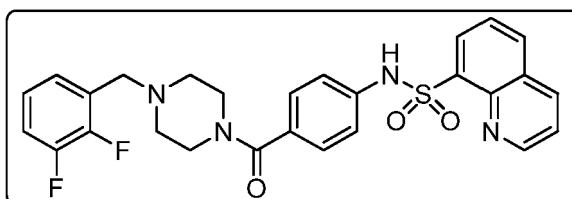
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 3,01 (s a, 4H), 3,20 (s a, 2H), 3,30 (s a, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,60 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,84%; LCMS: 544,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-115):



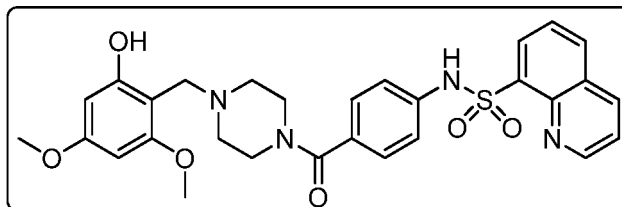
15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_6$) δ : 3,01 (s a, 4H), 3,20 (s a, 2H), 3,30 (s a, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,02-7,20 (m, 5H), 7,24-7,41 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (t, 2H), 9,12 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,03%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

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



^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_6$) δ : 3,01 (s a, 4H), 3,20 (s a, 2H), 3,30 (s a, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,16-7,34 (m, 6H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,12 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,11%; LCMS: 523,2 ($M^+ + 1$).

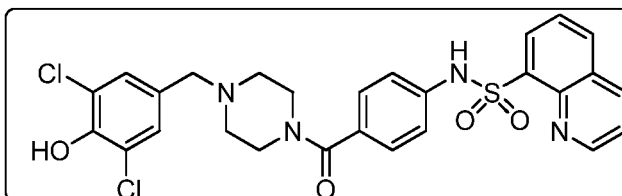
N-(4-(4-(2-hidroxi-4,6-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-117):



5

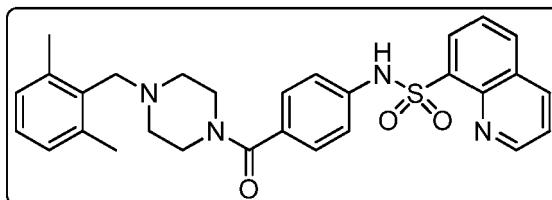
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,15 (s a, 2H), 3,2-3,6 (s a, 6H), 3,39 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,17 (d, 2H), 7,22 (c, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,17 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92%; LCMS: 563 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-118):



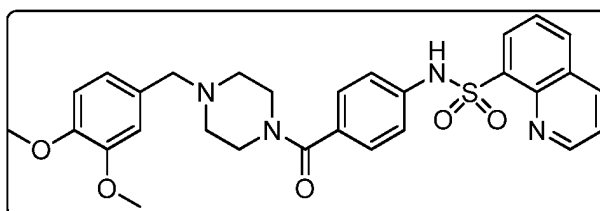
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,04 (s a, 2H), 3,30 (s a, 4H), 4,12 (s, 4H), 4,2 (s, 1H), 7,21 (dd, 4H), 7,27 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,69-7,78 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (d, 2H), 10,59 (s, 1H); ; Pureza HPLC: 93,26%; LCMS: 571,3 (M^+).

N-(4-(4-(2,6-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-119):



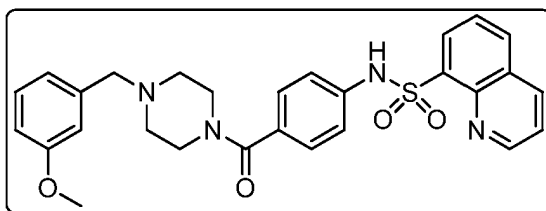
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,44 (s, 6H), 3,34 (s, 6H), 3,39 (s a, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,19-7,30 (m, 6H), 7,63-7,70 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,10%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-120):



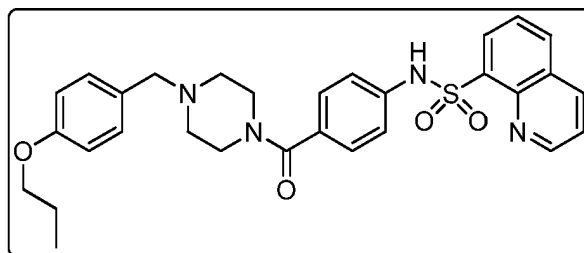
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,4-3,6 (s a, 2H), 3,85 (d, 6H), 4,1 (s, 6H), 4,29 (s, 2H), 7,02 (d, 3H), 7,21-7,27 (m, 4H), 7,63-7,72 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,14 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,44%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(3-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-121):**



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,81 (s a, 4H), 3,20 (s a, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,01 (t, 2H), 7,20 (t, 3H), 7,39 (t, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,14 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,82%; LCMS: 517 ($M^+ + 1$).

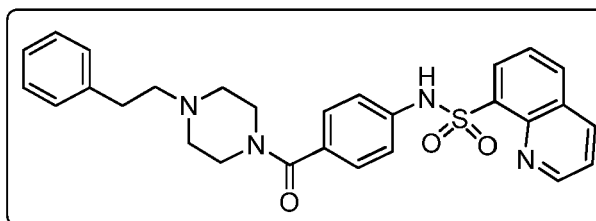
N-(4-(4-(4-propoxybenzyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-122):



5

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,01 (t, 3H), 1,78 (sextuplete, 2H), 3,2-3,85 (s a, 4H), 3,9-4,0 (s a, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,21 (c, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,67%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

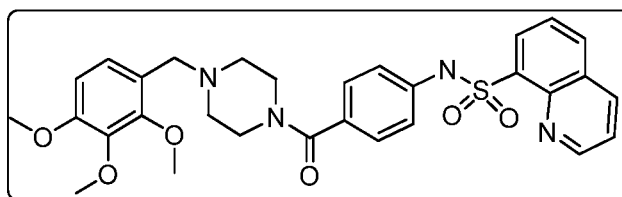
N-(4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-123):



10

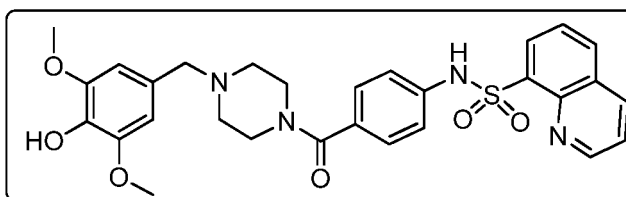
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,01 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,8 (s a, 2H), 3,2-3,89 (m, 6H), 7,04-7,32 (m, 4H), 7,59-7,63 (m, 6H), 8,01 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,43 %; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3,4-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-124):



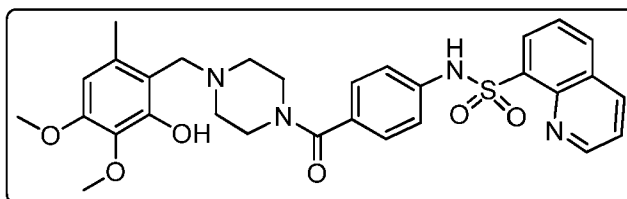
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,01 (s a, 2H), 3,32-3,71 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (s a, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,18 (d, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,84%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-125):



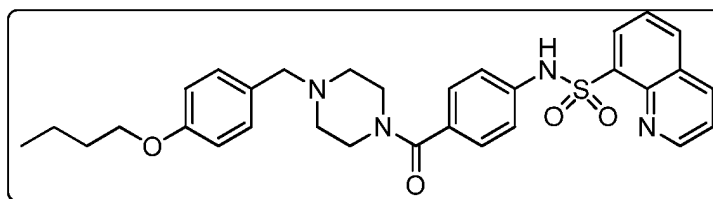
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,01 (s a, 2H), 3,21 (s a, 2H), 3,3-3,7 (m, 6H), 3,79 (s, 6H), 6,75 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,21%; LCMS: 563 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoksi-6-metilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-126):**



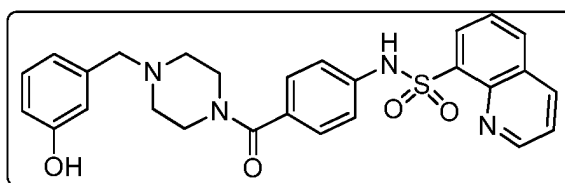
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,11 (s, 3H), 3,18 (s a, 4H), 3,30 (s a, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,20 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 8,78 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 10,53 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,01%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-butoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-127):**



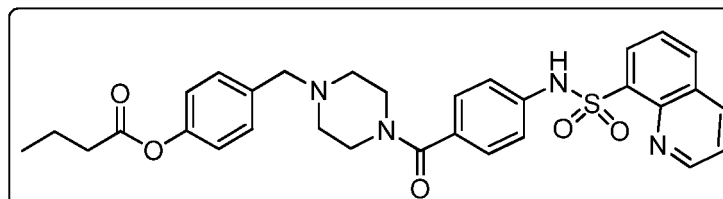
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,92 (t, 3H), 1,41 (sextuplete, 2H), 1,68 (pentato, 2H), 3,00 (s a, 2H), 3,15 (s a, 2H), 3,25 (s a, 4H), 3,92 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,64 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,86%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-128):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,81 (s a, 2H), 3,00 (s a, 6H), 4,20 (s a, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,70 (s a, 1H), 10,56 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,28%; LCMS: 503 ($M^+ + 1$).

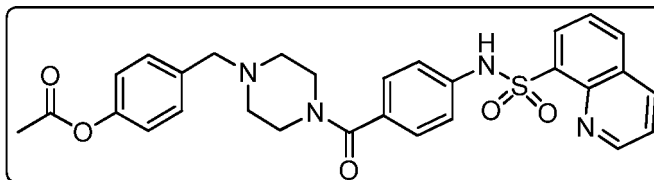
20 **Butirato de 4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoi)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-129):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,99 (t, 3H), 1,61 (sextuplete, 2H), 2,56 (t, 2H), 3,03 (s a, 4H), 3,61 (s a, 4H), 4,24

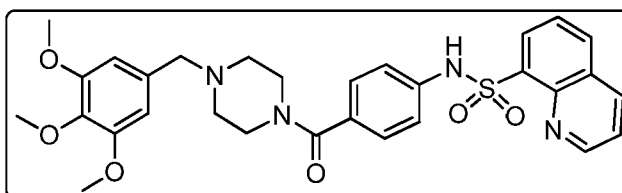
(s a, 2H), 7,10-7,20 (m, 5H), 7,45 (d, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,51 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

Acetato de 4-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-130):



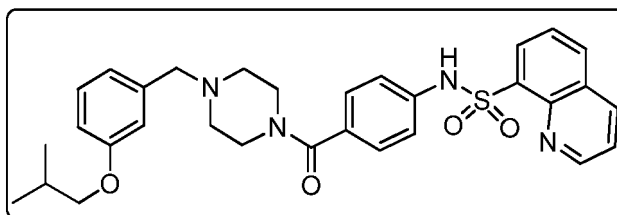
- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 2,38 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,78 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,70 (s a, 1H), 10,50 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,24%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3,4,5-trimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-131):



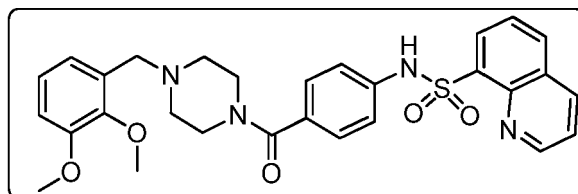
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,22 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,21 (c, 4H), 7,63-7,68 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,81%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-isobutoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-132):



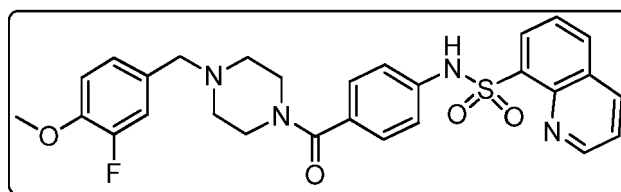
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,00 (d, 6H), 2,02 (septuplete, 1H), 3,05 (s a, 4H), 3,30 (s a, 4H), 3,80 (d, 2H), 3,91 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,20 (dd, 4H), 7,39 (t, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,90 (s a, 1H), 10,58 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2,3-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-133):



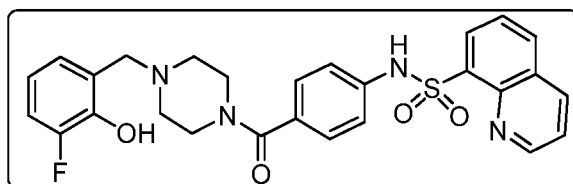
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,80-7,05 (m, 6H), 7,21 (c, 1H), 7,59-7,70 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,38-8,42 (m, 2H), 9,01 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,50%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-134):



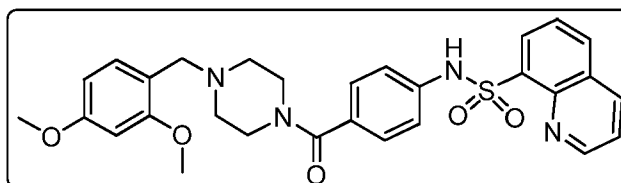
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,81 (s a, 2H), 3,01 (s a, 2H), 3,25 (s a, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,21 (d, 3H), 7,35 (1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,12 (s a, 1H), 10,58 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,38%; LCMS: 535 (*M*⁺+1).

5 **N-(4-(4-(3-fluoro-2-hidroxi-bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-135):**



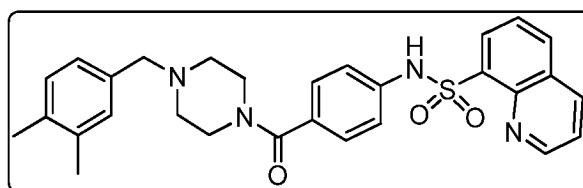
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,38 (s a, 4H), 3,43 (s a, 4H), 3,62 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 6,90 (c, 1H), 7,10-7,28 (m, 6H), 7,62 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,81%; LCMS: 521 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-136):



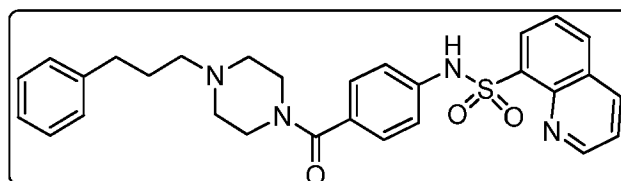
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,52 (s a, 4H), 3,30 (s a, 4H), 3,70-3,98 (m, 8H), 6,58-6,64 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 10,51 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,62%; LCMS: 547 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(3,4-dimetilbencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-137):

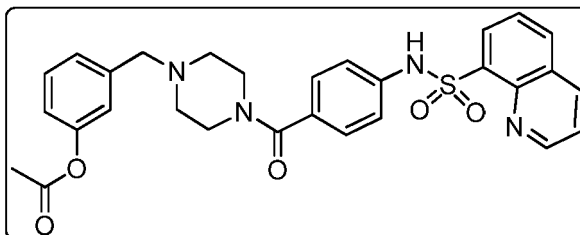


15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,20 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,42 (s a, 4H), 3,81 (s, 2H), 6,96-7,20 (m, 7H), 7,68-7,76 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,74%; LCMS: 515 (*M*⁺+1).

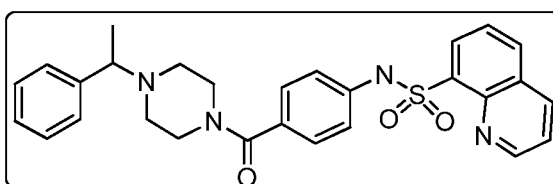
N-(4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-138):



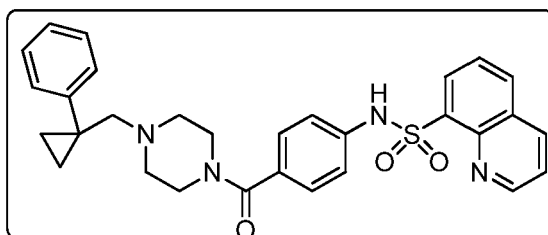
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,70 (t, 2H), 2,24 (s a, 4H), 2,48-2,60 (m, 4H), 3,44 (s a, 4H), 7,18-7,24 (m, 8H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,22%; LCMS: 515 (*M*⁺+1).

Acetato de 3-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-il)metil)fenilo (VIII-139):

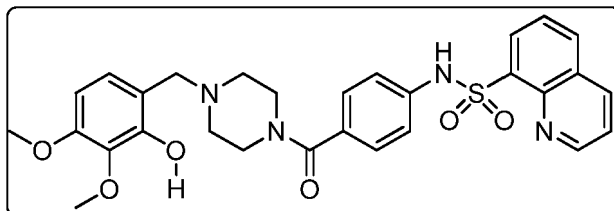
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (s, 4H), 2,30 (s a, 2H), 3,40 (s a, 4H), 3,52 (s, 2H), 7,01-7,21 (m, 6H), 7,38 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,39%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-140):

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22 (d, 3H), 2,20 (s a, 2H), 2,24 (s a, 2H), 3,42 (s a, 4H), 3,68 (s, 2H), 7,04 (s, 3H), 7,17-7,26 (m, 4H), 7,66-7,74 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,27%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

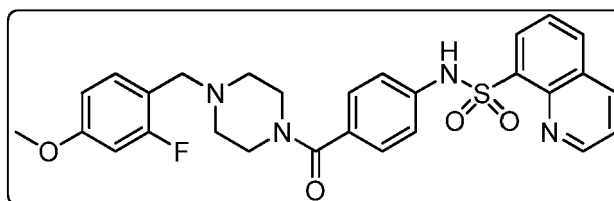
N-(4-(4-(1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-141):

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,03 (d, 4H), 2,38 (s a, 2H), 2,61 (s, 2H), 3,50 (s a, 4H), 7,19 (s, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,12 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,05%; LCMS: 527 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-142):

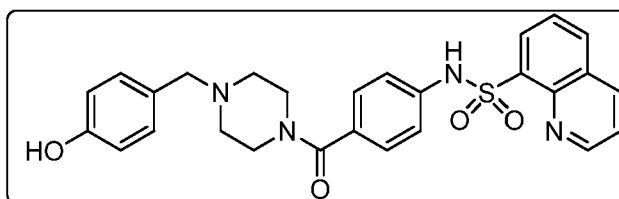
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,06 (s a, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (dd, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,48 (d, 3H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,42 (s a, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,51 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,10%; LCMS: 563 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-143):



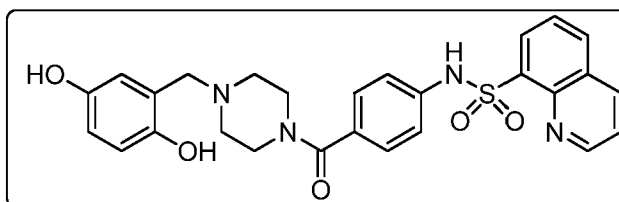
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,20 (s a, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,90-7,01 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,44 (s a, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,82 (s a, 1H), 10,48 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,28%; LCMS: 435 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(4-hidroxibencil)piperazin-1-carbonil}fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-144):**



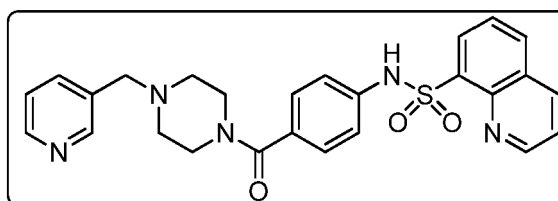
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,42 (s a, 4H), 3,20 (s a, 4H), 3,71 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,18-7,24 (m, 5H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 9,10 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,29%; LCMS: 503 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(2,5-dihidroxibencil)piperazin-1-carbonil}fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-145):**



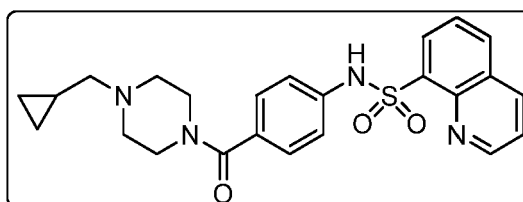
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,38 (s a, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,45-6,59 (m, 3H), 7,04-7,18 (m, 4H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,19%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil}fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-146):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (s a, 4H), 3,30 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,06-7,18 (s, 3H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,40-8,56 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,48%; LCMS: 488 ($M^+ + 1$).

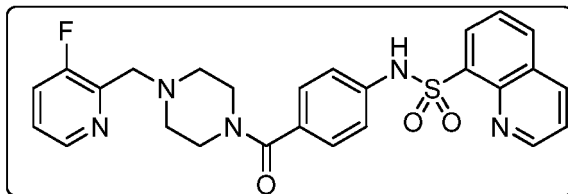
20 **N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil}fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-147):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03 (s, 2H), 0,43 (s, 2H), 0,78-0,84 (m, 1H), 2,18 (d, 2H), 2,39 (s a, 4H), 3,25 (s a,

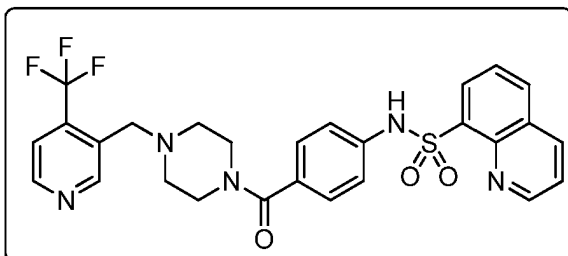
2H), 3,46 (s a, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,76-7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,98%; LCMS: 451 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-148):



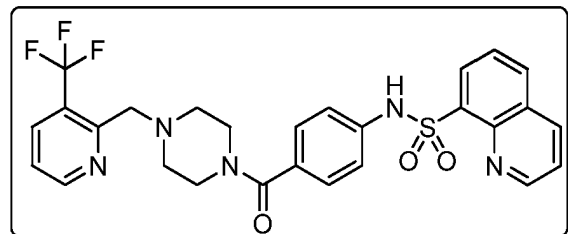
- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,21 (s a, 2H), 3,46 (s a, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,06-7,11 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,50 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,83%; LCMS: 506 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-149):



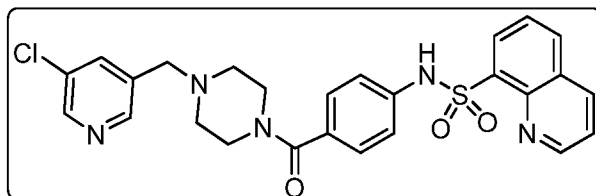
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s a, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,86%; LCMS: 556 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-150):



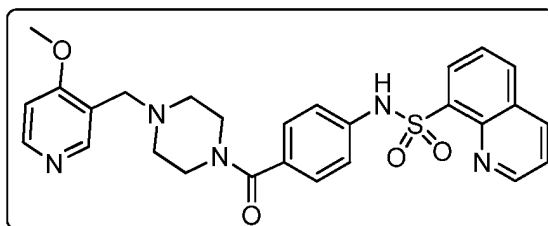
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,21 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 3,70 (s, 2H), 7,06-7,11 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,67%; LCMS: 556 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-151):



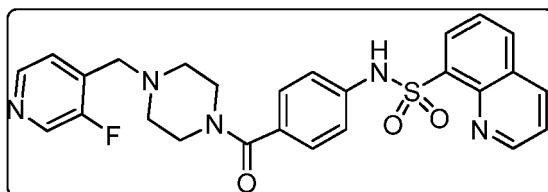
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (s a, 4H), δ 3,38 (s a, 4H), 3,72 (s, 2H), 6,91-7,06 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,0-8,3 (m, 4H), 9,18 (s, 1H); HPLC: 98,2%; LCMS: 523,2 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-152):



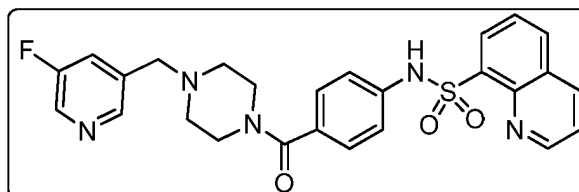
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,51 (s a, 4H), 3,61 (s, 2H), 7,21-7,81 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,2%; LCMS: 518,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-((3-fluoropyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)fenilquinolin-8-sulfonamida (VIII-153):



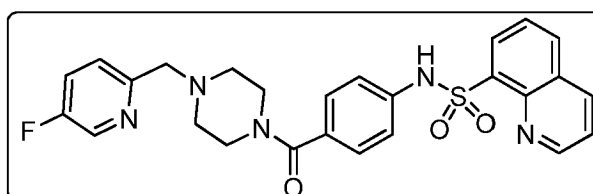
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (s, 4H), 3,31 (s a, 4H), 3,64 (m, 2H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,0-7,6 (m, 2H), 8,56 (m, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,5 % LCMS: 506,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-((5-fluoropyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)fenilquinolin-8-sulfonamida (VIII-154):



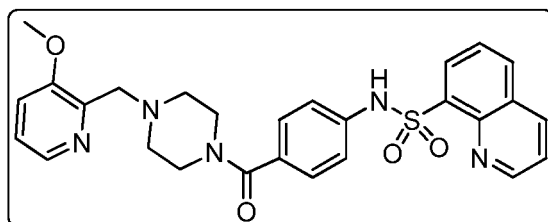
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,0-7,6 (d, 2H), 8,56 (d, 2H), 9,18 (m, 1H), 10,3 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,5%; LCMS: 506,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)fenilquinolin-8-sulfonamida (VIII-155):



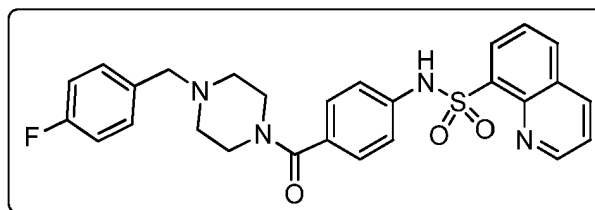
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s, 4H), 3,32 (s a, 2H), 3,52 (s a, 2H), 3,8 (s, 2H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,40 (m, 2H), 7,0-7,6 (d, 2H), 8,56 (d, 2H), 9,18 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS: 506,1 ($M^+ + 1$).

N-(4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenilquinolin-8-sulfonamida (VIII-156):



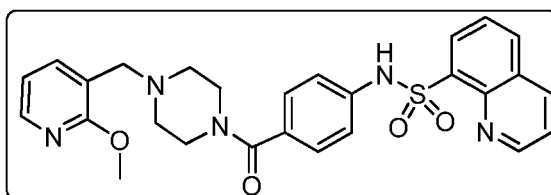
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,38 (s, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,0-7,7 (m, 8H), 8,0-8,51 (m, 4H), 9,12 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,3%; LCMS: 518,3 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenilquinolin-8-sulfonamida (VIII-157):**



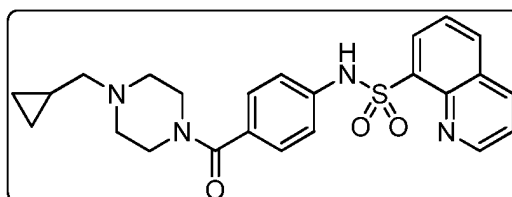
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,41 (s a, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,3-3,8 (m, 2H), 7,05-7,71 (m, 8H), 8,22-8,62 (m, 5H), 9,12 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; LCMS: 505,2 (M^+).

N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-158):



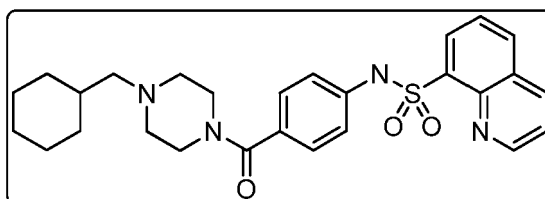
5
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,41 (s a, 4H), 3,21 (s, 4H), 3,3-3,8 (s a, 2H), 7,05-7,72 (m, 10H), 8,22-8,61 (m, 3H), 9,12 (m, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,6%; LCMS: 505,2(M^+).

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-159):



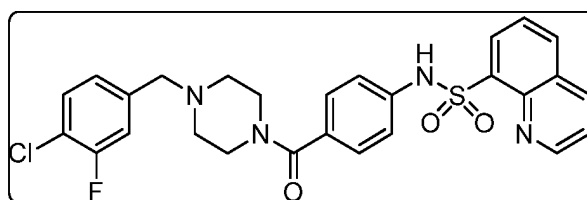
10
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,04-0,45 (m, 2H), 0,61-0,66 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 1H), 2,21-2,38 (m, 4H), 2,61 (d, 2H), 3,31-3,61 (s a, 4H), 6,94-7,06 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,6%; LCMS: 451,3 (M^+).

N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-160):

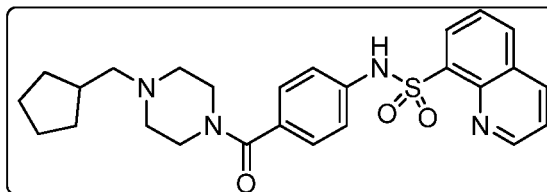


15
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,8 (m, 2H), 1,2 (m, 4H), 1,4 (s, 1H), 1,7 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,62 (s a, 2H), 3,42 (s a, 4H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3 H), 9,1 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,3%; MS: 493,3(M^+).

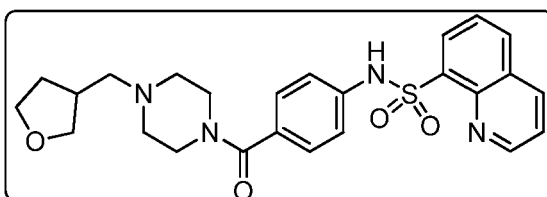
N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-161):



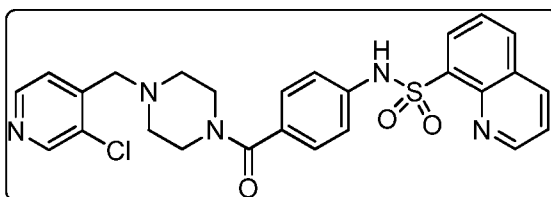
20
 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22-2,41 (m, 4H), 3,21-3,81 (m, 6H), 7,02-7,51 (m, 7H), 7,61-7,72 (m, 2H), 8,31-8,62 (m, 3H), 9,12 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,8%; LCMS: 539,0 (M^+).

N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-162):

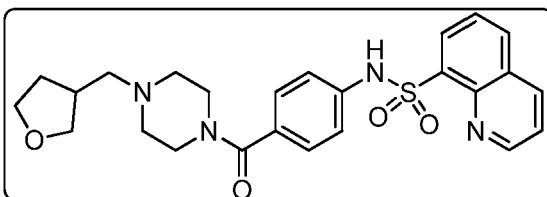
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 (sextuplete, 2H), 1,40-1,53 (m, 4H), 1,60 (s a, 2H), 1,99 (pentato, 1H), 2,20 (d, 4H), 2,43 (s a, 2H), 3,32 (s a, 4H), 7,10 (t, 4H), 7,62-7,69 (m, 5H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,28 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,26%; LCMS: 479 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-((tetrahidrofurano-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-163):

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,42 (sextuplete, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 4H), 3,61-3,75 (m, 4H), 3,80-4,05 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,26%; LCMS: 479 ($M^+ + 1$).

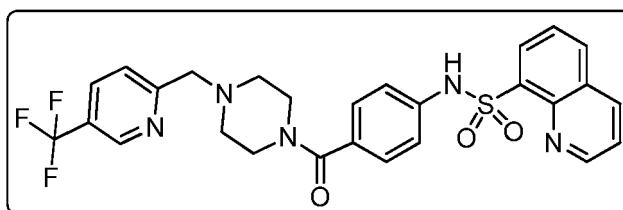
N-(4-(4-(3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-164):

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,10 (c, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46-8,52 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,59 %; LCMS: 522 (M^+).

N-(4-(4-((tetrahidrofurano-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-165):

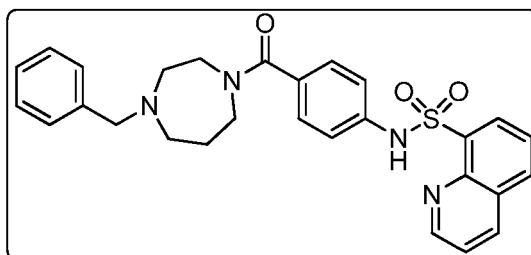
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,62 (sextuplete, 1H), 1,72-1,92 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 4H), 3,41-3,52 (m, 4H), 3,62-3,75 (m, 4H), 3,82-4,05 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS: 479 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-166):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 3,7-4,0 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,50-7,62 (m, 4H), 8,0-8,3 (m, 2H), 9,10 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,59%; LCMS: 522 (M^+).

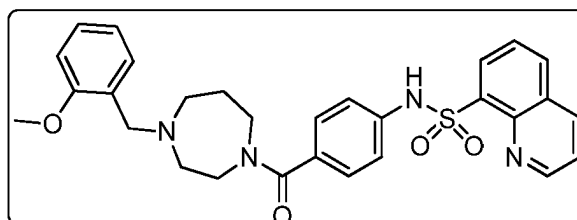
N-(4-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-167):



5

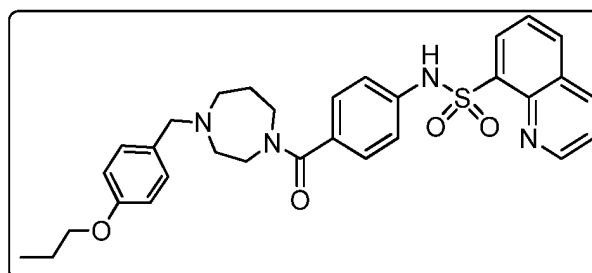
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,72 (dd, 2H), 2,41-2,72 (m, 2H), 3,22-3,42 (m, 4H), 3,5-3,7 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,59%; LCMS: 501,2 (M^+).

N-(4-(4-(2-metoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-168):



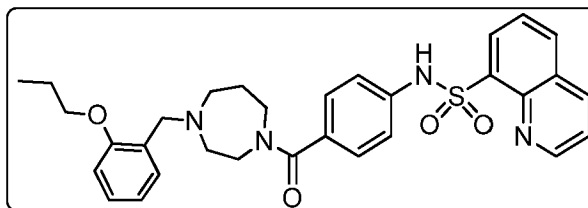
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,06 (s a, 2H), 2,42 (s a, 4H), 3,62 (s, 4H), 3,72 (s a, 3H), 3,80 (d, 2H), 6,82-6,97 (m, 2H), 7,06 (t, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,22-7,39 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,10%; LCMS: 531 (M^+).

N-(4-(4-(4-propoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-169):



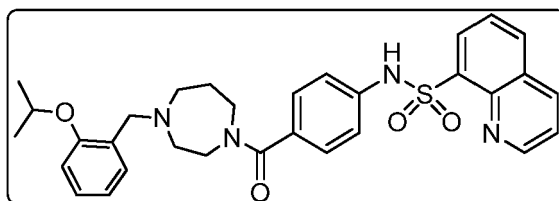
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (t, 3H), 1,80 (c, 2H), 2,06 (s a, 2H), 3,55 (s a, 4H), 3,99 (t, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,66-7,70 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,74%; LCMS: 559 (M^+).

N-(4-(4-(2-propoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-170):



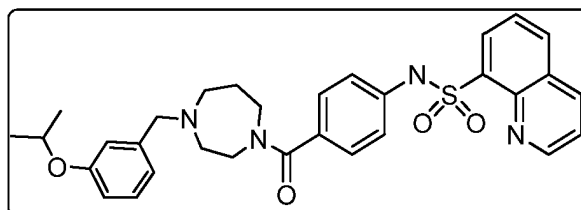
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (t, 3H), 1,84 (s a, 2H), 2,16 (s a, 2H), 3,58 (s a, 4H), 4,08 (s a, 2H), 4,25 (d a, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,04 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,74%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-isopropoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-171):**



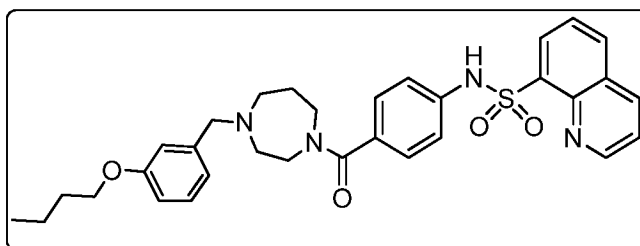
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,38 (s, 6H), 2,16 (s a, 2H), 3,55 (s a, 3H), 4,18 (d a, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,21-7,34 (m, 4H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 9,18 (s, 1H) LCMS: 559 ($M^+ + 1$); Pureza HPLC: 98,99 %.

10 **N-(4-(4-(3-isopropoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-172):**



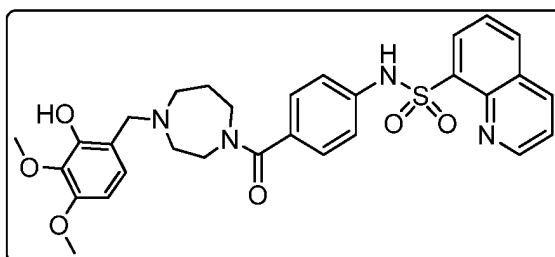
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,38 (d, 6H), 1,4 (m, 1H), 2,08 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 3,56 (s a, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,43 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,68%; LCMS: 559 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3-butoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-173):**



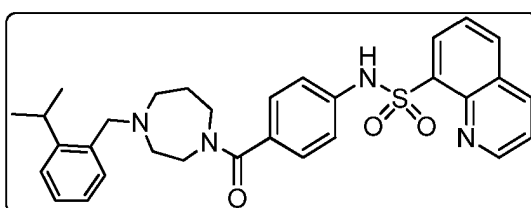
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,01 (t, 3H), 1,50 (sextuplete, 2H), 1,79 (pentato, 2H), 2,06 (s a, 2H), 3,58 (s a, 4H), 3,6-3,9 (m, 4H), 4,03 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,19-7,26 (m, 4H), 7,41 (t, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,75%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-174):**



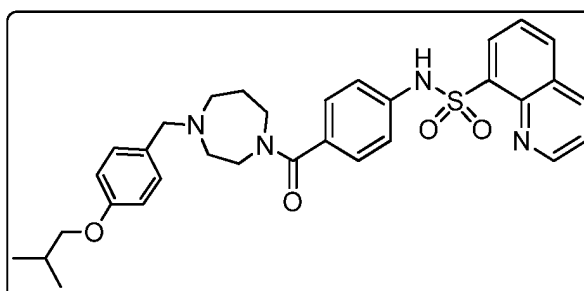
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,18 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 3,56 (s a, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,18 (s a, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,61 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,61%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-isopropilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-175):**



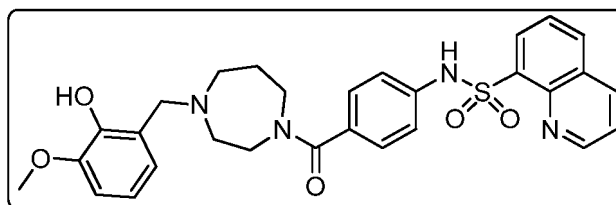
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,22 (d, 6H), 2,05 (s a, 1H), 3,56 (s a, 8H), 4,50 (s, 4H), 7,20-7,39 (m, 5H), 7,40-7,56 (m, 3H), 7,64-7,69 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,73%; LCMS: 543 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-isobutoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-176):



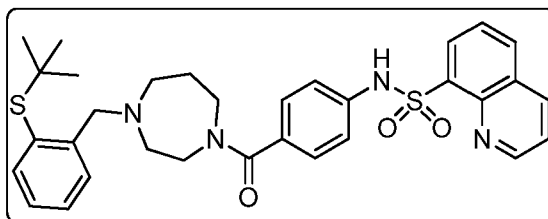
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (d, 6H), 2,02-2,17 (m, 3H), 3,15 (d a, 2H), 3,56 (d a, 4H), 3,79 (d, 2H), 4,20 (d a, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,24 (t, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 8,21 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,56%; LCMS: 573 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-hidroxi-3-metoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-177):



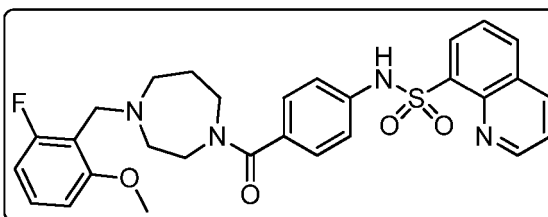
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 4H), 2,70 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 6,63 (d, 3H), 6,80 (s a, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,77 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,72%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(2-terc-butiltio)bencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-178):



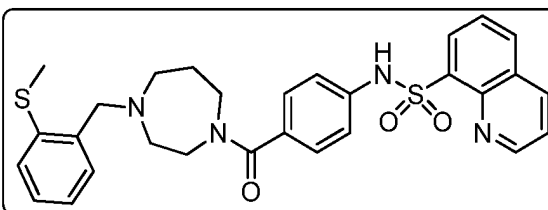
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (d, 9H), 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,70 (s a, 1H), 3,25 (s a, 2H), 3,58 (s a, 4H), 3,83 (d, 2H), 7,10 (d, 3H), 7,20 (s a, 2H), 7,49 (s a, 1H), 7,77 (s a, 4H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 91,52%; LCMS: 589 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2-fluoro-6-metoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-179):**



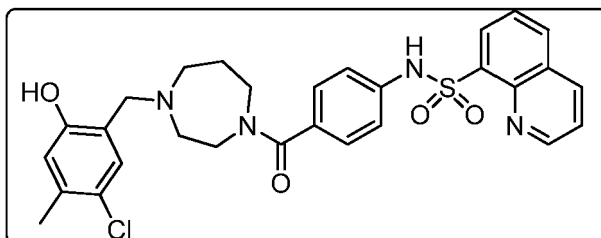
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 6,77-6,87 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 4H), 7,30 (s a, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,88%; LCMS: 549 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(2-metiltilio)encil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-180):**



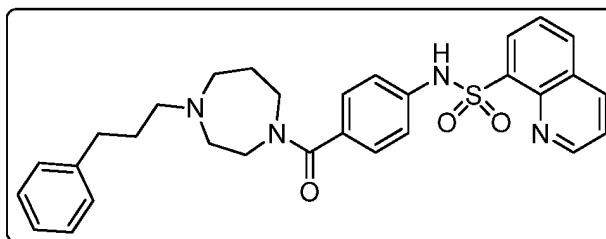
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,38 (d, 4H), 2,60 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,6 (s, 3H), 7,00-7,18 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,77-7,80 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,77%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-181):**



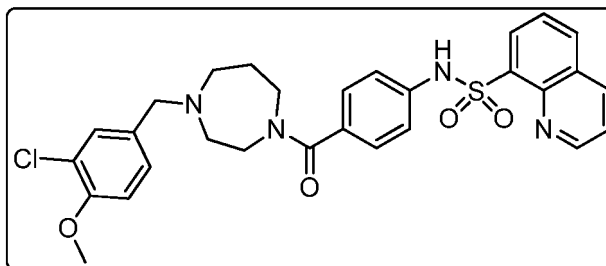
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,78 (s a, 2H), 3,50-3,78 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(3-fenilpropil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-182):**



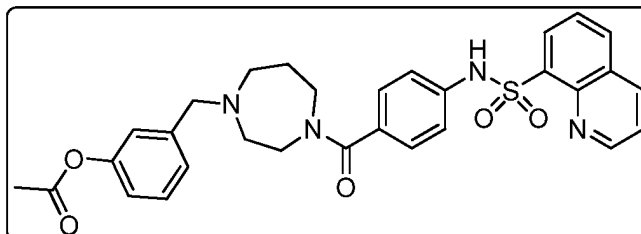
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,32 (m, 2H), 1,61 (s a, 2H), 1,77 (s a, 2H), 2,1 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 2,60 (s a, 1H), 3,28 (s a, 3H), 3,58 (s a, 2H), 7,05-7,31 (m, 7H), 7,77-7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,73%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(3-cloro-4-metoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-183):**



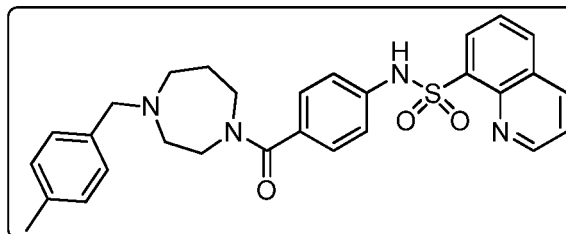
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 7,01-7,38 (m, 6H), 7,77 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,50%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

10 **Acetato de 3-((4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)-1,4-diazepan-1-il)metil)fenilo (VIII-184):**



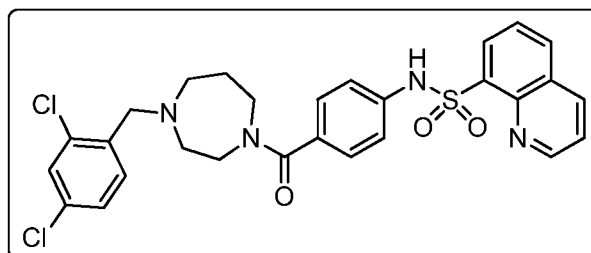
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 4H), 2,70 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 6,80 (s a, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,77 (s a, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,72%; LCMS: 547 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(4-metilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-185):**



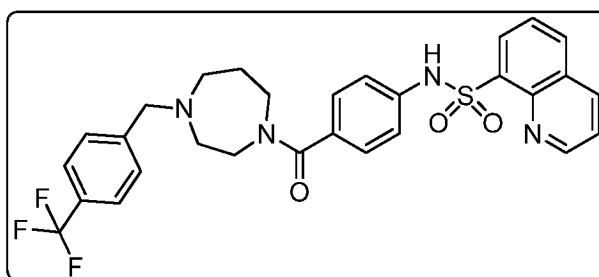
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,62 (m, 4H), 3,10 (s a, 2H), 3,50 (s a, 4H), 7,01-7,20 (m, 7H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (s a, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,70%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-186):**



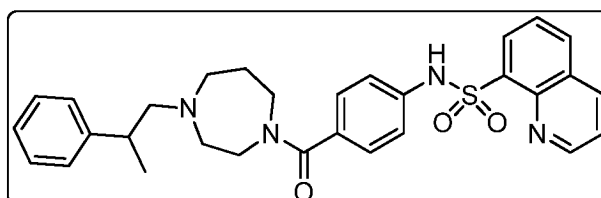
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,50-2,76 (m, 2H), 3,45-3,70 (m, 4H), 3,7-3,9 (m, 4H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,36-7,60 (m, 4H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,76%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-187):**



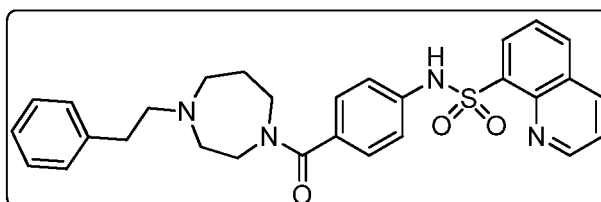
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,10 (s a, 2H), 3,50 (s a, 4H), 3,55-3,9 (m, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 2H), 8,28 (s a, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); MS: 569 ($M^+ + 1$); Pureza HPLC: 99,47%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(2-fenilpropil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-188):**



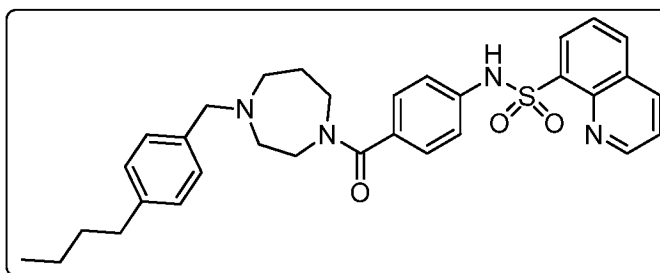
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,0 (c, 1H), 1,36 (d, 3H), 2,04 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 3,44 (s a, 4H), 3,56 (s a, 2H), 4,09 (s a, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,24-7,40 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,86%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-fenetil-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-189):**



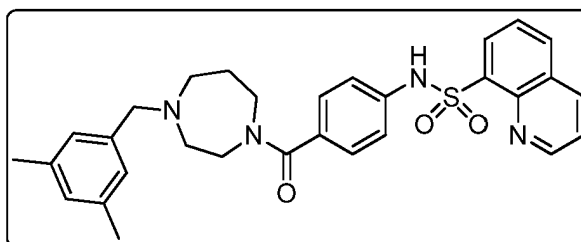
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,10 (s a, 2H), 3,06 (s a, 2H), 3,40 (s a, 4H), 3,62 (s a, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,09 (s a, 2H), 7,20-7,39 (m, 8H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,56%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(4-butilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-190):**



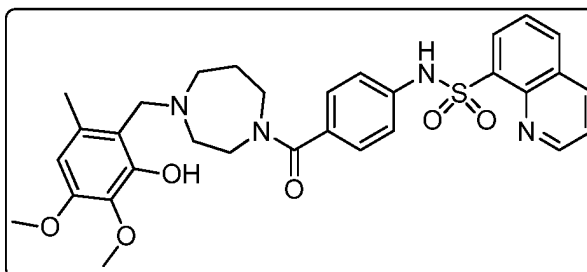
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,92 (t, 3H), 1,37 (sextuplete, 2H), 1,58 (sextuplete, 2H), 2,03 (s a, 2H), 2,62 (t, 2H), 3,16 (s a, 2H), 3,50 (s a, 4H), 4,19 (s a, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,17-7,23 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 4H), 7,61-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,16 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,72%; LCMS: 557 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(3,5-dimetilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-191):**



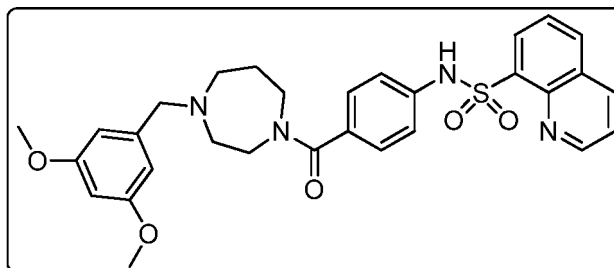
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,01 (s a, 2H), 2,28 (s, 6H), 3,10 (s a, 2H), 3,44 (s a, 4H), 3,18 (s a, 1H), 4,12 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 4H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,81%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(2-hidroxi-3,4-dimetoksi-6-metilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-192):**



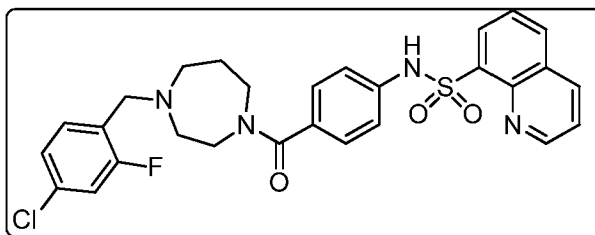
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,12 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,58 (s a, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,85-3,9 (m, 2H), 4,21 (s a, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,77%; LCMS: 591 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3,5-dimetoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-193):**



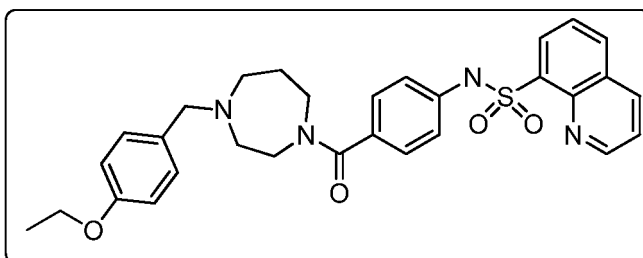
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,02 (s a, 2H), 3,51 (s a, 3H), 3,2-3,7 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,85%; LCMS: 561 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-193):**



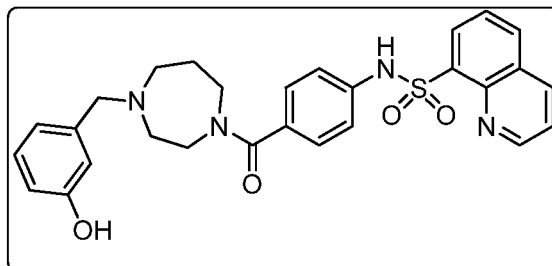
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,03 (s a, 2H), 3,40 (s a, 4H), 3,61 (s a, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,41 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,99%; LCMS: 553 (M^+).

5 ***N*-(4-(4-(4-etoibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-194):**



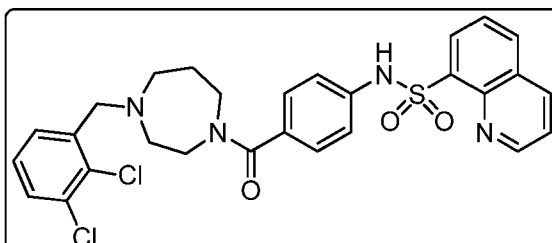
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,39 (t, 3H), 2,03 (s a, 2H), 3,10 (s a, 1H), 3,57 (s a, 5H), 3,71 (s a, 2H), 4,06 (c, 2H), 4,19 (s a, 1H), 4,30 (s, 1H), 6,63 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,87%; LCMS: 545,0 ($M^+ + 1$).

10 ***N*-(4-(4-(3-hidroxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-195):**



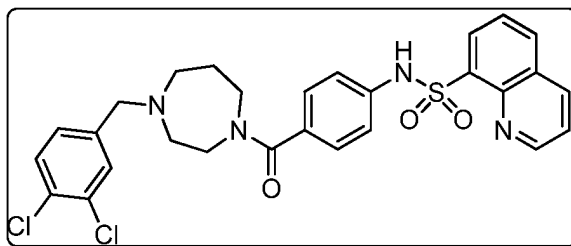
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,02 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 3,59 (s, 4H), 4,20 (s a, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,90 (d, 3H), 7,19-7,32 (m, 5H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,26%; LCMS: 517,2 ($M^+ + 1$).

15 ***N*-(4-(4-(2,3-diclorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-196):**



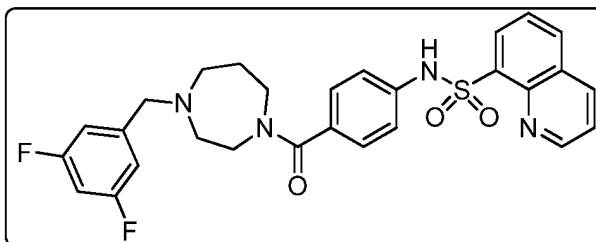
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,12 (s a, 2H), 3,53 (s a, 6H), 3,73 (s a, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,29%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

20 ***N*-(4-(4-(3,4-diclorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-197):**



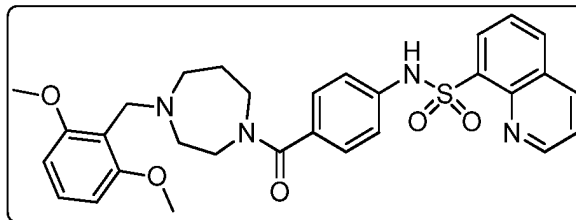
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 2,62 (s a, 2H), 3,23 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 7,07-7,18 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 7,43-7,60 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,76%; LCMS: 569,1 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-198):**



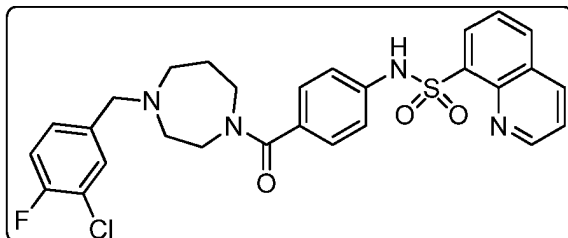
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 2,62 (s a, 2H), 3,23 (s a, 4H), 3,50-3,62 (m, 2H), 6,95-7,20 (m, 6H), 7,74 (s, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,49%; LCMS: 559,1 ($M^+ + 23$).

10 **N-(4-(4-(2,6-dimetoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-199):**



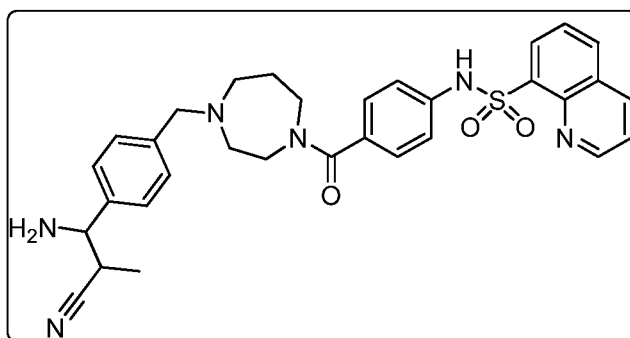
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,60 (s a, 1H), 1,71 (s a, 1H), 2,62 (s a, 3H), 3,21 (s a, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,02-7,21 (m, 4H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,26%; LCMS: 561 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-200):**



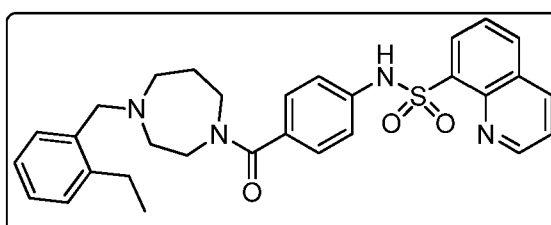
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,80 (s a, 1H), 3,42 (dd, 6H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,20-7,55 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,54%; LCMS: 561 (M^+).

20 **N-(4-(4-(4-(1-amino-2-cianopropil)bencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-201):**



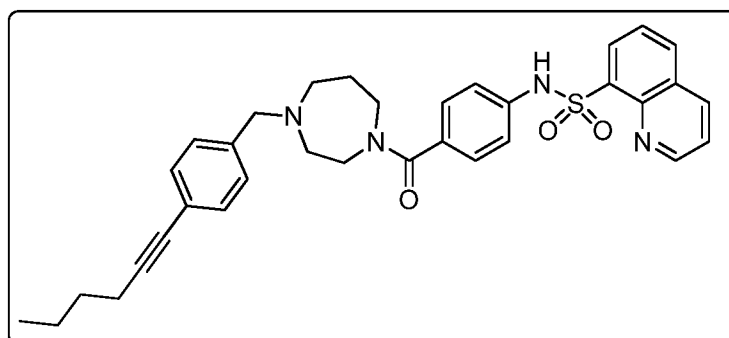
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,7 (s, 1H), 1,80 (s a, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,23 (s a, 2H), 3,40-3,59 (m, 4H), 3,64 (t, 1H), 6,68 (t, 2H), 7,01-7,18 (m, 5H), 7,70 (s a, 2H), 8,28 (t, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (t, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,64%; LCMS: 605 (M^+ +23).

5 **N-(4-(4-(2-etilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-202):**



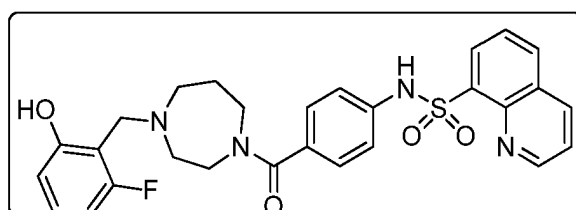
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,0-1,17 (m, 2H), 1,2 (t, 3H), 1,59 (s a, 1H), 1,74 (s a, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,42-2,75 (m, 5H), 3,2-3,6 (m, 3H), 7,01-7,22 (m, 7H), 7,75 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,16%; LCMS: 529 (M^+ +1).

10 **N-(4-(4-(4-(hex-1-in-1-il)bencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-203):**

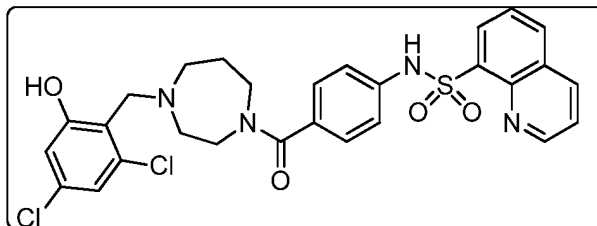


^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,92 (t, 3H), 1,40-1,60 (m, 5H), 1,77 (s a, 2H), 3,20 (s a, 4H), 3,50 (s a, 6H), 7,03-7,38 (m, 7H), 7,78 (s a, 2H), 8,28 (s a, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,77%; LCMS: 581 (M^+ +1).

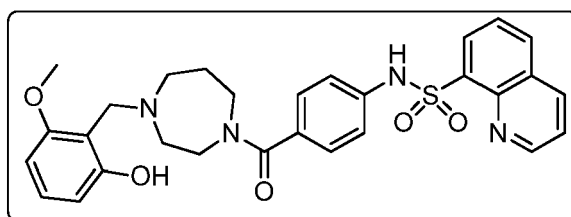
15 **N-(4-(4-(2-fluoro-6-hidroxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-204):**



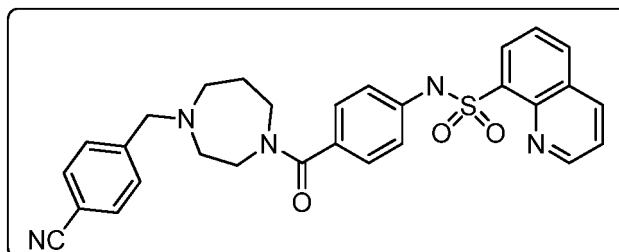
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 2,78 (s a, 1H), 3,20-3,42 (m, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 4,1 (s, 1H), 6,59 (s a, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,78%; LCMS: 535 (M^+ +1).

N-(4-(4-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-205):

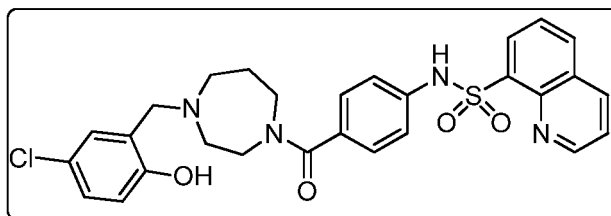
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,58-2,80 (m, 3H), 3,20-3,68 (m, 5H), 3,79 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,09-7,20 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,58 %. LCMS: 585 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(2-hidroxi-6-metoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-206):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 3,21 (s a, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 6,26-6,45 (m, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (s, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,89%; LCMS: 547 (*M*⁺+1).

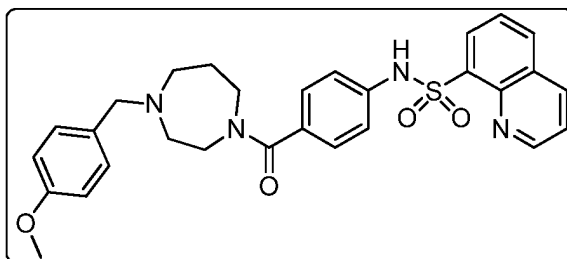
N-(4-(4-(4-cianobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-207):

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 3,21 (s a, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,68 (d, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,41-7,58 (m, 2H), 7,71-7,81 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,75%; LCMS: 526,2 (*M*⁺+1).

N-(4-(4-(5-cloro-2-hidroxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-208):

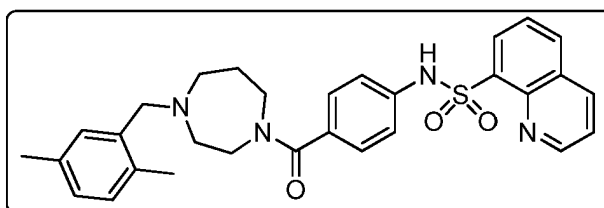
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,60-2,78 (m, 2H), 3,21 (s a, 2H), 3,42-3,58 (m, 2H), 3,50-3,71 (m, 4H), 6,74-6,80 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 5H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (s a, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,40%; LCMS: 551,1 (*M*⁺).

N-(4-(4-(4-metoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-208):



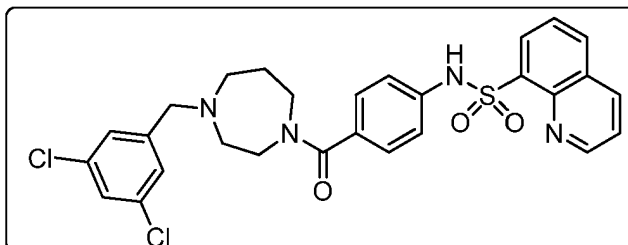
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,60 (s a, 1H), 3,21 (s a, 2H), 3,42-3,58 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 6,80-6,91 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 4H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,28 (s a, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,04%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(2,5-dimetilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-209):**



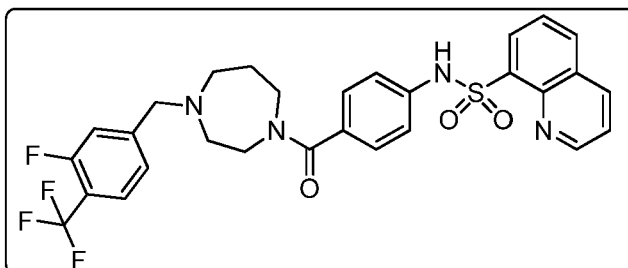
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,60 (s a, 2H), 3,20-3,60 (m, 2H), 6,90-7,20 (m, 5H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,86%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-210):**



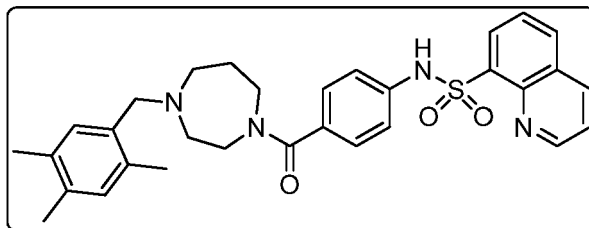
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,20-3,60 (s a, 2H), 3,8-3,9 (m, 4H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,25-7,50 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,29%; LCMS: 569 ($M^+ - 1$).

15 **N-(4-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-211):**



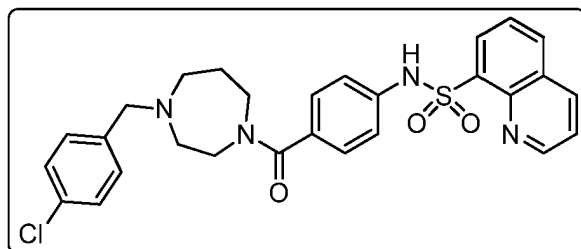
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,61 (s a, 1H), 1,77 (s a, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,20 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,58 (d, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,25-7,42 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,71%; LCMS: 587 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(2,4,5-trimetilbencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-212):**



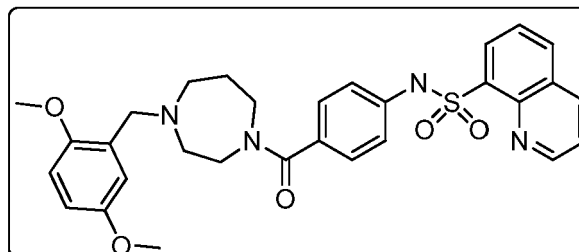
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,10 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 3,20 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,58 (d, 2H), 6,80-6,99 (m, 2H), 7,04-7,18 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,80%; LCMS: 543 (M^+).

5 **N-(4-(4-(4-clorobencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-213):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,59 (s, 1H), 1,78 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,68-7,75 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,45%; LCMS: 535,1 (M^+).

10 **N-(4-(4-(2,5-dimetoxibencil)-1,4-diazepano-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VIII-214):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,63 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H), 2,2 (s a, 2H), 2,62 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 3,48-3,66 (m, 4H), 3,7-3,86 (s, 6H), 6,71-6,81 (m, 1H), 6,82-6,99 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,43%; LCMS: 561 (M^+).

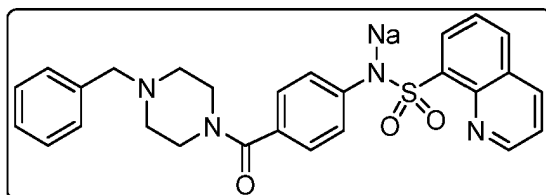
15 **Síntesis de sales correspondientes:**

Procedimiento general para preparar sales:

A una solución de N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (0,25 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido sódico/ácido metanosulfónico (0,25 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con pentano para obtener las sales en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20

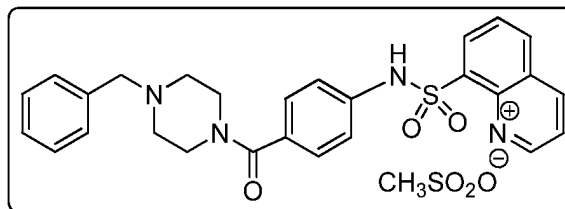
(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)(quinolin-8-ilsulfonil)amida sódica (VIII-215):



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H),

7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LCMS: 508,5 ($M^+ + 23$).

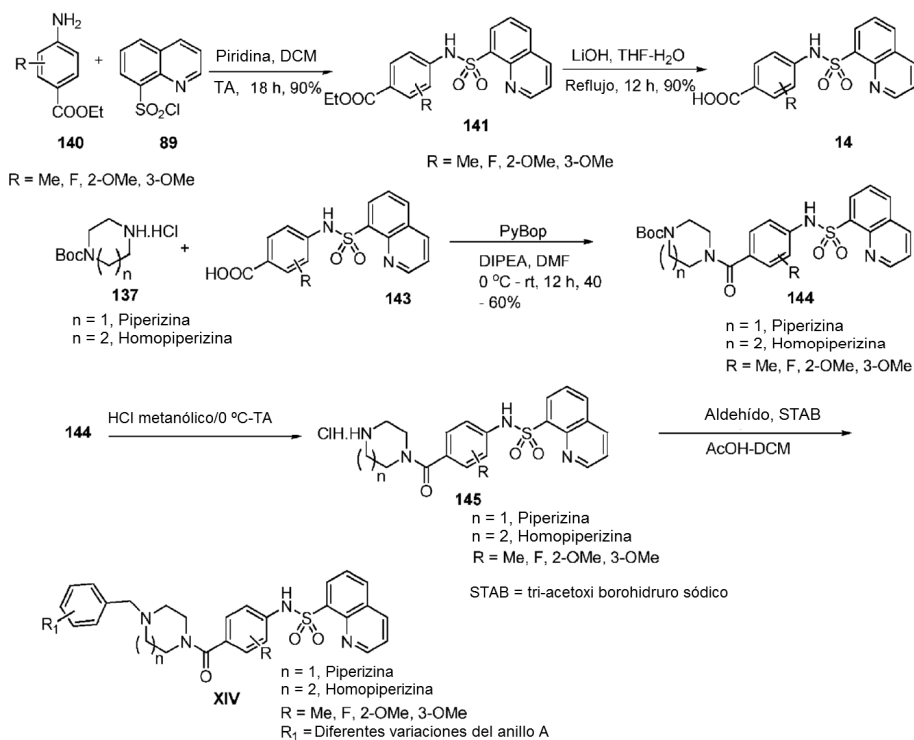
Metanosulfonato de 8-(N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)fenil)sulfamoil)quinolin-1-io (VIII-216):



5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,38 (d a, 4H), 3,31 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,64 (s a, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,06 (t, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); LCMS: 487,0 ($M^+ + 1$).

Síntesis de derivados de bencilo a base de piperazina con anillos de fenilo sustituidos con 3-metilo, 2-metilo, 3-flúor, 3-cloro, 3-metoxi y 2-metoxi

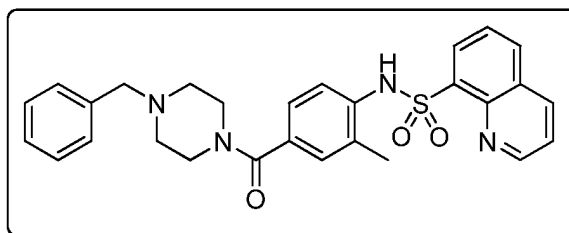
Esquema 22



10

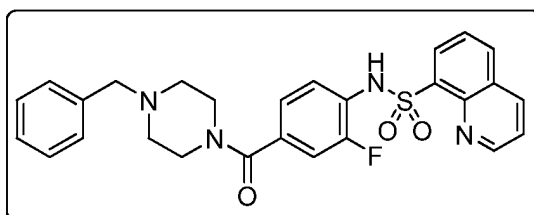
La síntesis de los compuestos **140-145** y el compuesto de fórmula **(XIV)** se realizó partiendo de anilina **140** (0,25 mmol) siguiendo el procedimiento similar al mencionado en el **Esquema 21** para los compuestos de fórmula **(VIII)** con etapas clave respectiva tales como la formación de sulfonamida, hidrólisis de éster, formación de enlace amida y aminación reductora.

15 **N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-1):**



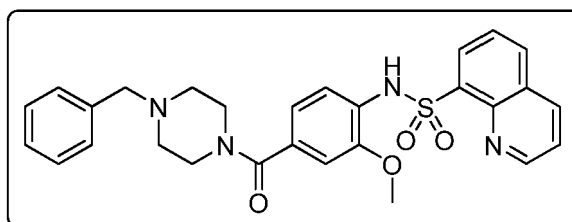
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,22 (s, 3H), 2,65 (s a, 4H), 3,50 (s a, 4H), 4,20 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,48 (c, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,75%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-2):**



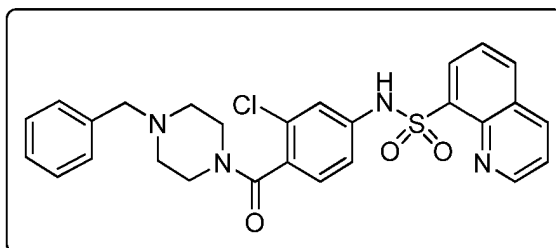
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,62 (s a, 4H), 3,80 (s a, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,86%; LCMS: 505 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-3):**



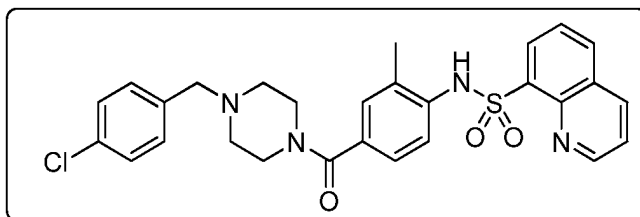
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,46 (s a, 4H), 3,50 (s a, 4H), 3,66 (s, 3H), 4,20 (s a, 2H), 6,40 (s a, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,61-7,66 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,99%; LCMS: 517 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-3-clorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-4):**



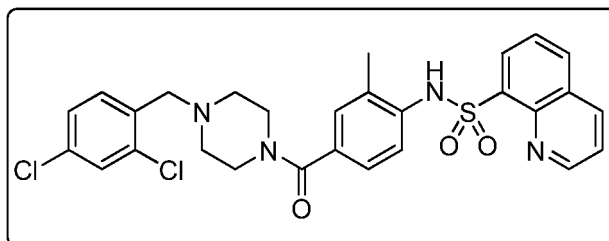
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 4,38 (s, 2H), 7,16 (c, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,64-7,73 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,42 (t, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 96,62 % LCMS: 521 (M^+).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-5):



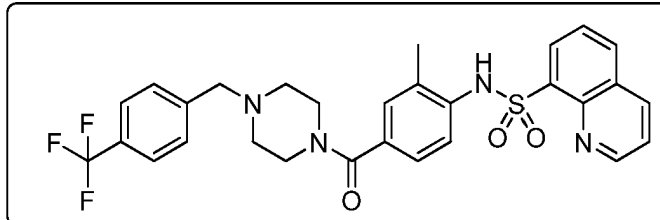
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,97%; LCMS: 535 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-6):**



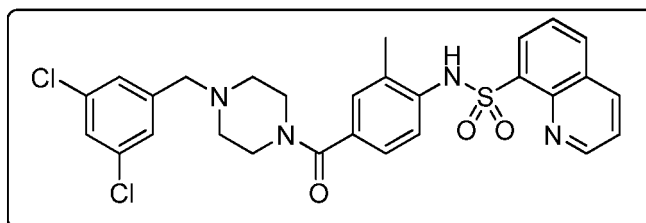
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,52 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,97%; LCMS: 569 (M^+).

10 **N-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-7):**



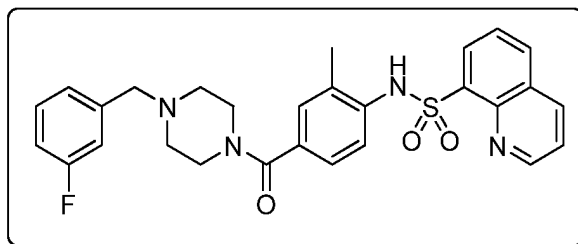
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,53 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62-7,77 (m, 4H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,00%; LCMS: 569 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-8):**



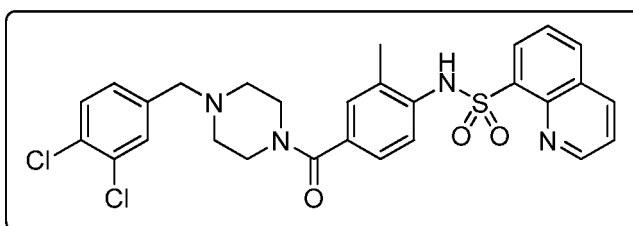
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,46 (s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,45%; LCMS: 569 (M^+).

20 **N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-9):**



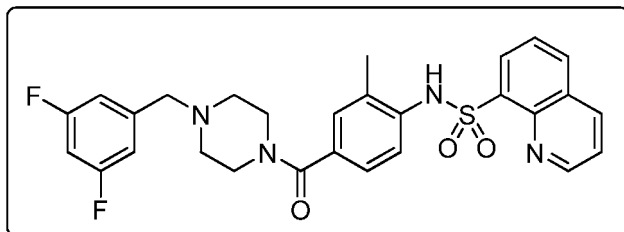
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,30 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,47 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,99-7,16 (m, 4H), 7,25-7,34 (m, 1H) 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,71%; LCMS: 519 (M^+).

5 **N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-10):**



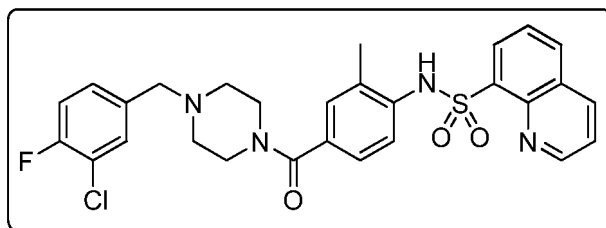
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,45 (s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,25 (d, 1H) 7,58 (t, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,90%; LCMS: 569 (M^+).

10 **N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-11):**



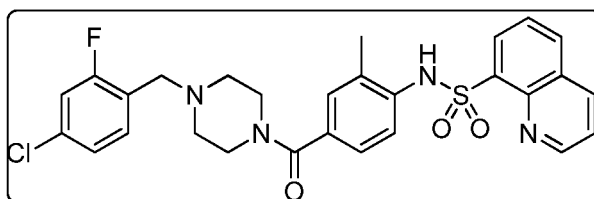
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,45 (s, 4H), 3,52 (s, 2H), 6,97-7,10 (m, 5H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,84%; LCMS: 536 (M^+).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-12):



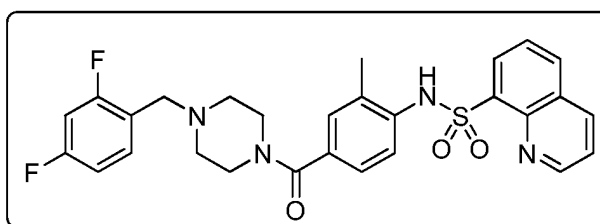
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,43 (s, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,53 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,61%; LCMS: 553 (M^+).

N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-13):



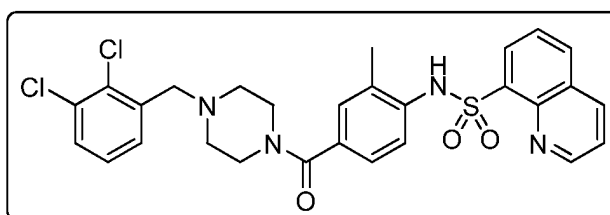
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,20 (s a, 2H), 3,45 (s, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,23%; LCMS: 553 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-14):**



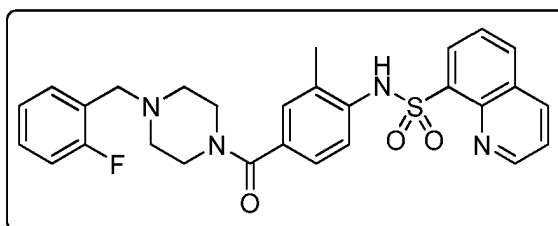
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,20 (s a, 2H), 3,45 (s, 4H), 6,97-7,06 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,12%; LCMS: 537 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-15):**



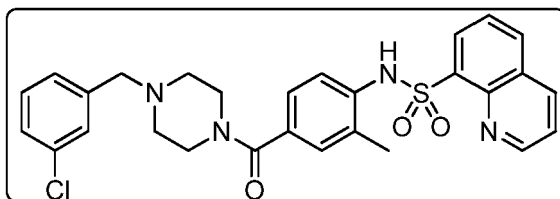
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,43%; LCMS: 569 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-16):**



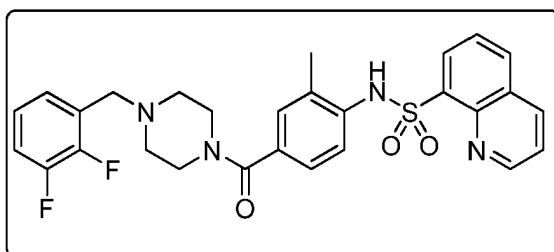
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,30 (s a, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,71%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-17):**



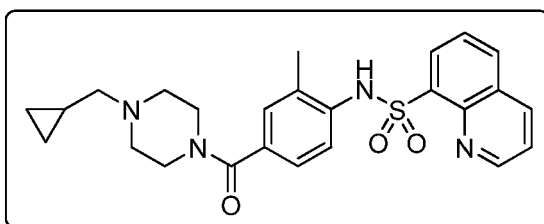
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,37 (s a, 4H), 3,44 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 4H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,25%; LCMS: 535 (M^+).

5 ***N*-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-18):**



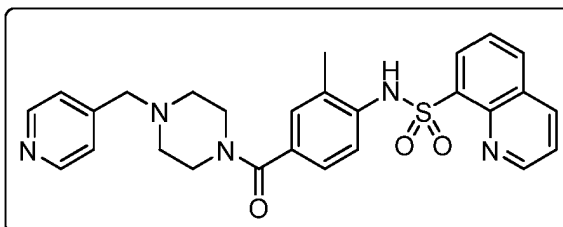
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,46 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,63-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,79%; LCMS: 537 ($M^+ + 1$).

10 ***N*-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-19):**



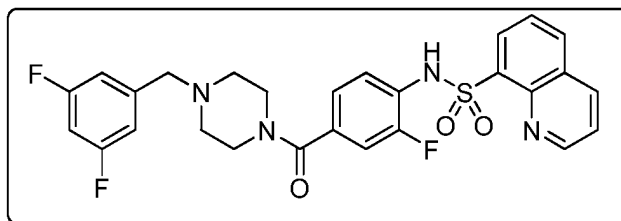
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03-0,05 (m, 2H), 0,30-0,31 (m, 2H), 0,45-0,47 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,17 (d, 2H), 2,25 (s a, 4H), 3,22 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,31%; LCMS: 465 ($M^+ + 1$).

15 ***N*-(2-metil-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-20):**



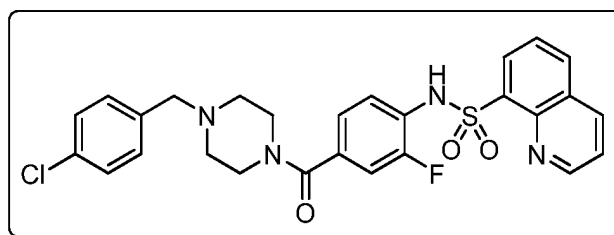
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 4H), 3,46 (s a, 4H), 3,50 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,63-7,77 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H); Pureza HPLC: 94,88%; LCMS: 502 ($M^+ + 1$).

20 ***N*-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-21):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,52 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,01-7,18 (m, 4H), 7,38 (t, 1H), 7,71-7,82 (m, 3H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,93%; LCMS: 541 (M^+).

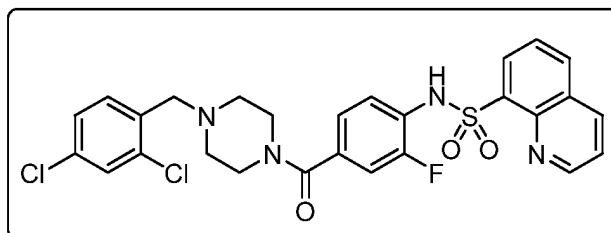
N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-22):



5

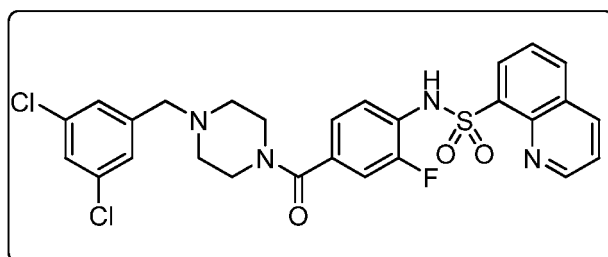
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,28 (s a, 4H), 3,55 (s a, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,71-7,80 (m, 3H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,58%; LCMS: 539 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-23):



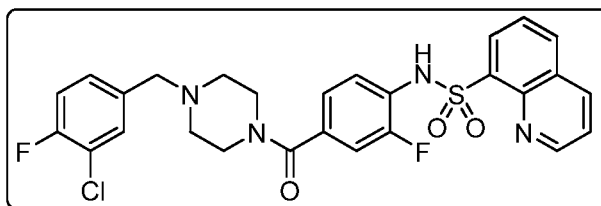
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 3H), 3,46 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,08 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,58%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-24):



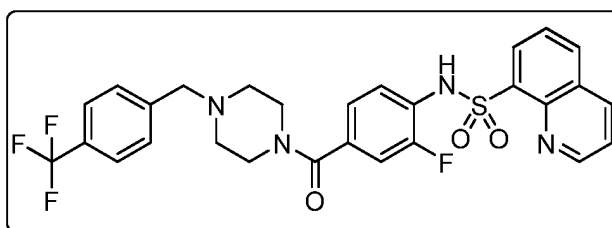
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,28 (s a, 4H), 3,55 (s a, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,63%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-25):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 3H), 3,28 (s a, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,71-7,80 (m, 2H), 8,30 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,66%; LCMS: 557 (M^+).

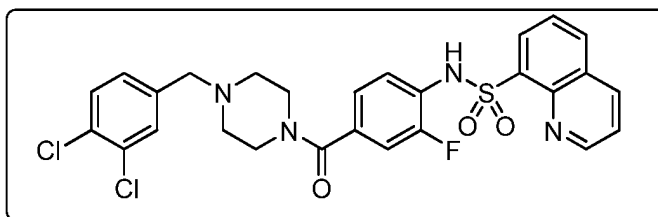
N-(2-fluoro-4-(4-(trifluorometil)encil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-26):



5

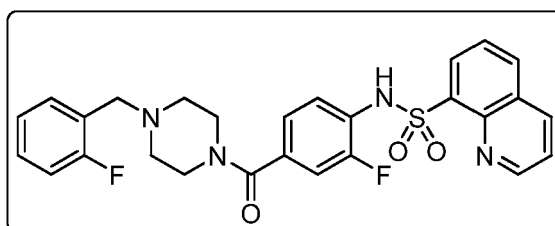
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,46 (s a, 4H), 3,60 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,63-7,78 (m, 4H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,96%; LCMS: 573 (M^+).

N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-27):



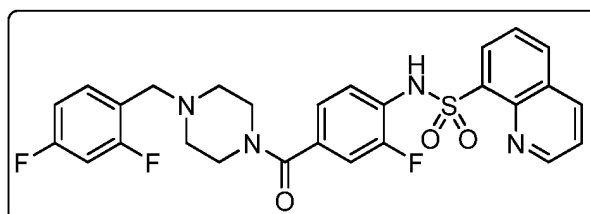
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 3H), 3,28 (s a, 4H), 3,55 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,23%; LCMS: 573 (M^+).

N-(2-fluoro-4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-28):



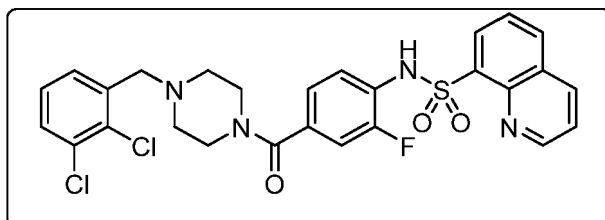
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,48 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,54%; LCMS: 523 (M^+).

N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-29):



^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,22 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,44 (c, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,52%; LCMS: 541 ($M^+ + 1$).

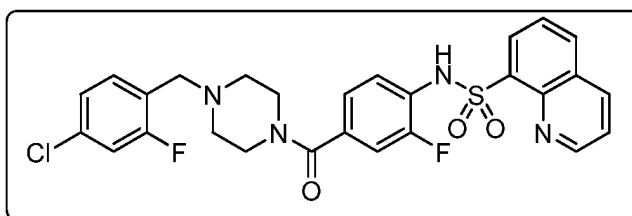
N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-30):



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,22 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,43%; LCMS: 573 (M^+).

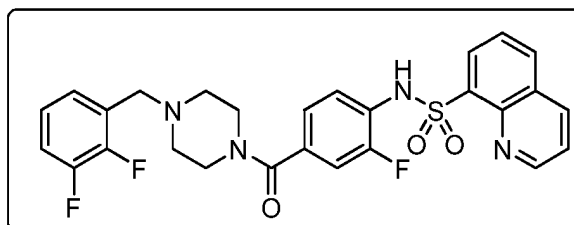
N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-31):



10

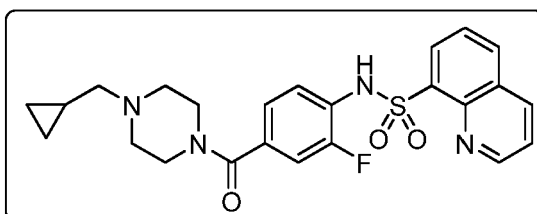
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,38 (s a, 3H), 3,22 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,10 (t, 2H), 7,23-7,46 (m, 4H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,89%; LCMS: 557 (M^+).

N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-32):



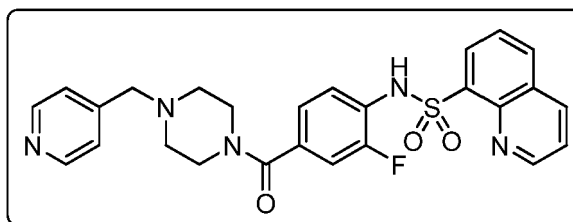
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,38 (s a, 3H), 3,26 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 7,03-7,25 (m, 4H), 7,38 (t, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,04%; LCMS: 541 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-33):



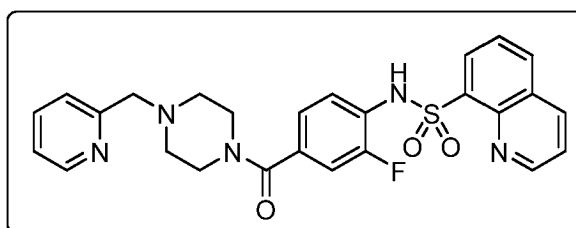
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,03-0,035 (m, 2H), 0,64-0,66 (m, 2H), 0,81-0,83 (m, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,38 (s a, 4H), 3,52 (s a, 4H), 7,10 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,67%; LCMS: 469 ($M^+ + 1$).

N-(2-fluoro-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil}fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-34):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,48 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 7,12 (t, 2H), 7,38 (s, 3H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,32 (t, 2H), 8,57 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,70%; LCMS: 506 ($M^+ + 1$).

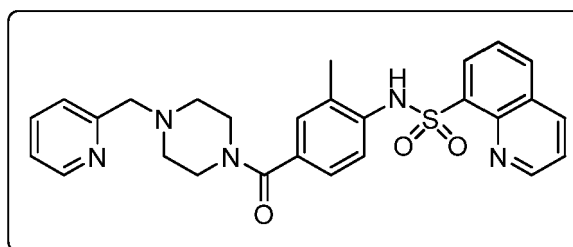
N-(2-fluoro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-35):



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,38 (s a, 4H), 3,22 (s a, 4H), 3,62 (s, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 8,32 (t, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,74%; LCMS: 506 ($M^+ + 1$).

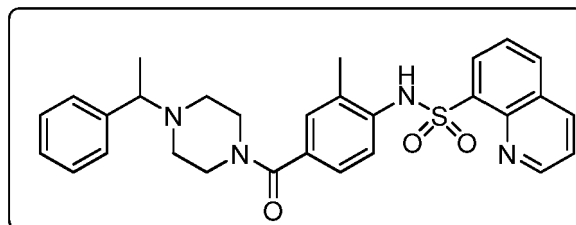
N-(2-metil-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-36):



10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,38 (s a, 4H), 3,52 (s a, 4H), 3,60 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,64-7,78 (m, 4H), 8,25 (dd, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,08 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,36%; LCMS: 502 ($M^+ + 1$).

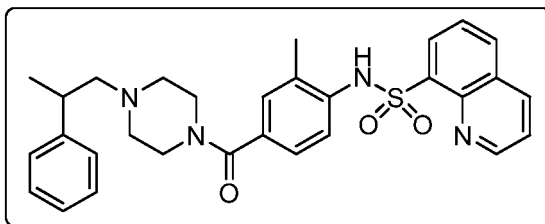
N-(2-metil-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-37):



15

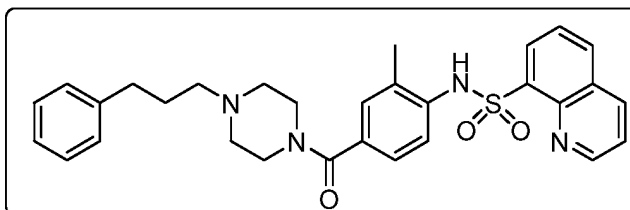
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,18-2,40 (m, 4H), 3,42 (s a, 4H), 3,46 (c, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,64-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85%; LCMS: 515 ($M^+ + 1$).

N-(2-metil-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-38):



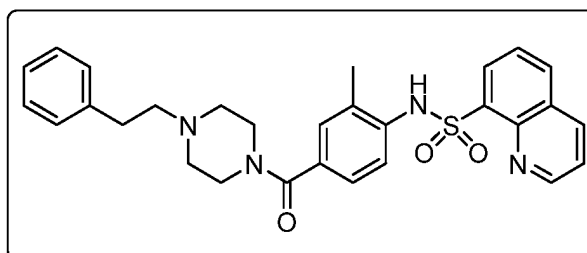
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15 (d, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,20-2,38 (m, 6H), 3,48 (s a, 4H), 3,85 (c, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,62-7,76 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (s a, 1H); Pureza HPLC: 95,95%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

5 **N-(2-metil-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-39):**



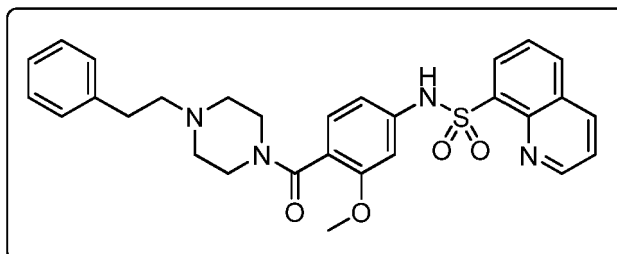
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,62 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,18-2,40 (m, 6H), 2,56 (s a, 2H), 3,43-3,56 (m, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,13-7,28 (m, 5H), 7,64-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,98%; LCMS: 529 ($M^+ + 1$).

10 **N-(2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-40):**



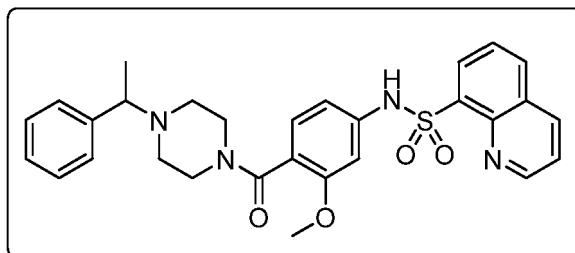
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 2,38 (s a, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,50 (s a, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,28 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,31 (s a, 1H); LCMS: 515 ($M^+ + 1$); Pureza HPLC: 97,07 %.

15 **N-(3-metoksi-4-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-41):**



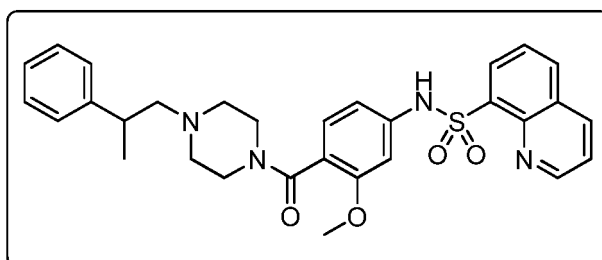
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,21-2,58 (m, 6H), 2,73-2,79 (m, 2H), 3,18 (d, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,19-7,30 (m, 4H), 7,59-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (s, 2H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,42%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

20 **N-(3-metoksi-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-42):**



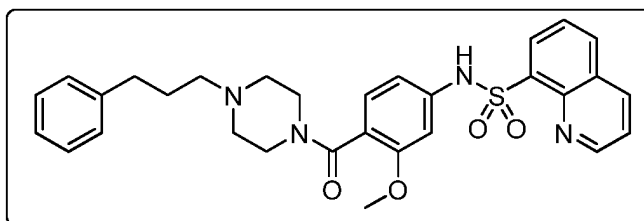
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (d, 3H), 2,15-2,40 (m, 4H), 3,20 (s a, 4H), 3,35 (c, 1H), 3,62 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,00%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

5 **N-(3-metoksi-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-43):**



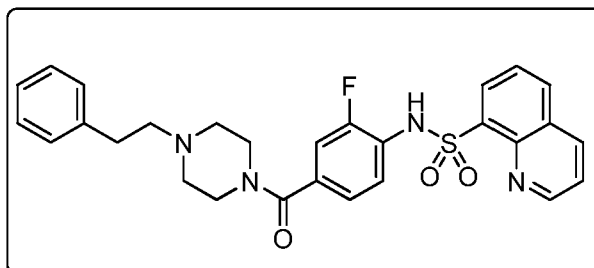
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (d, 3H), 2,12-2,45 (m, 6H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,10 (s a, 4H), 3,62 (s, 3H), 6,37 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,00%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

10 **N-(3-metoksi-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-44):**



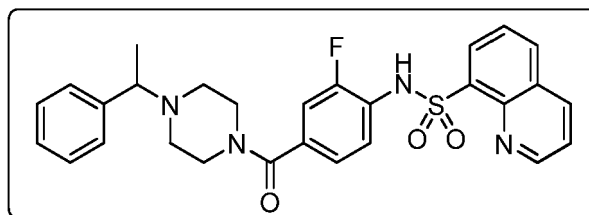
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,78 (pentato, 2H), 2,20 (s a, 2H), 2,35 (t, 4H), 2,60 (t, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 6,35 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,10-7,28 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,00%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

15 **N-(2-fluoro-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-45):**



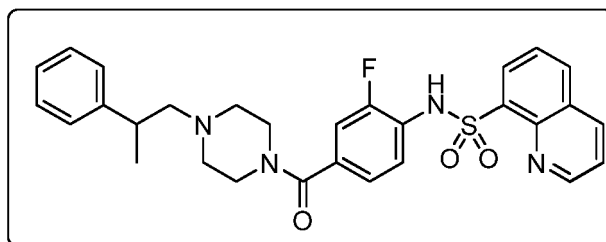
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,44 (m, 4H), 2,59 (s a, 2H), 2,76 (d, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,62 (s a, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,81 (s a, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 96,00%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

20 **N-(2-fluoro-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-46):**



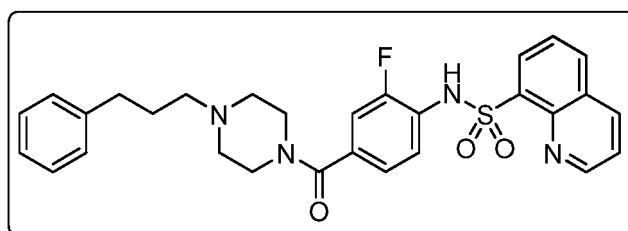
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,31 (d, 3H), 2,38 (s a, 4H), 3,36 (c, 3H), 3,58 (s a, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18-7,30 (d, 5H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,00%; LCMS: 519 (M^+).

5 **N-(2-fluoro-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-47):**



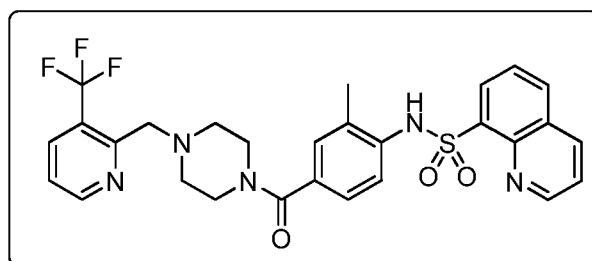
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,21 (d, 3H), 2,20-2,55 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 3,35 (s a, 2H), 3,58 (s a, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,80 (s a, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,00%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

10 **N-(2-fluoro-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-48):**



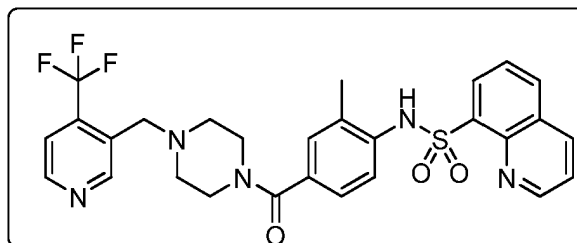
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,77 (pentato, 2H), 2,20-2,42 (m, 6H), 2,62 (t, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,60 (s a, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,81 (s a, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 98,00%; LCMS: 533 ($M^+ + 1$).

15 **N-(2-metil-4-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-49):**



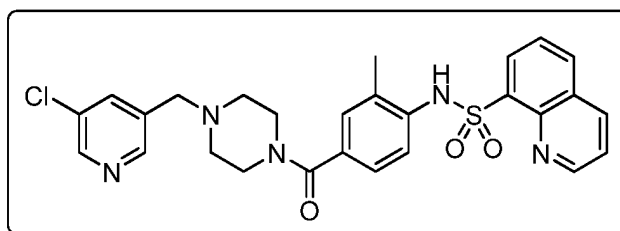
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,14 (s a, 2H), 3,46 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,97%; LCMS: 592 ($M^+ + 23$).

20 **N-(2-metil-4-(4-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-50):**



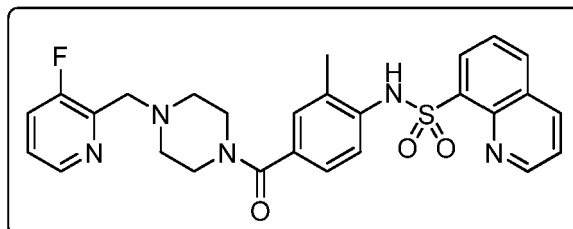
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,46 (s a, 4H), 3,64 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,20-8,30 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,71%; LCMS: 570 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-51):**



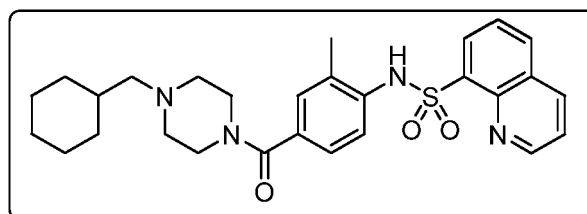
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,26 (s a, 4H), 3,51 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,25 (dd, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,11%; LCMS: 536 (M^+).

10 **N-(4-(4-(3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-52):**



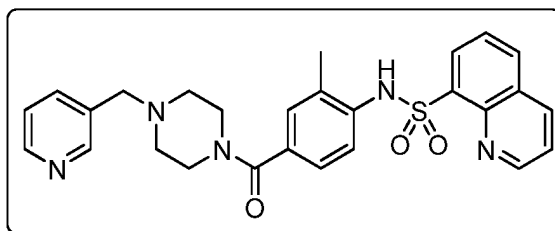
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,21 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 3,64 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,22 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,15%; LCMS: 520 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-53):**



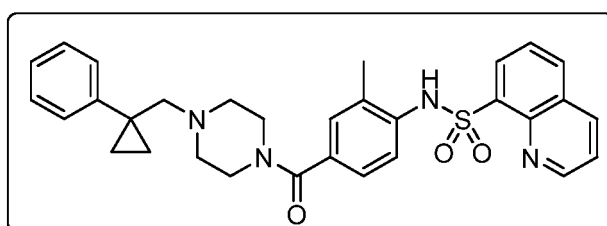
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,72-0,90 (m, 2H), 1,05-1,21 (m, 4H), 1,41 (s a, 1H), 1,56-1,74 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,25 (s a, 5H), 3,20 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s a, 1H); Pureza HPLC: 94,98%; LCMS: 507 ($M^+ + 1$).

20 **N-(2-metil-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-54):**



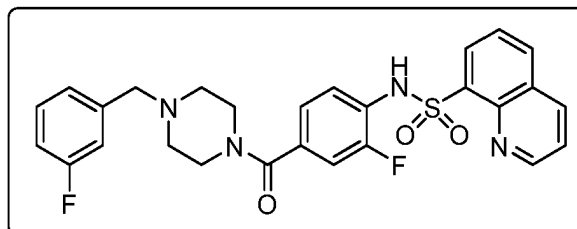
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,30 (s a, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,42 (s, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,73%; LCMS: 502 (M^+ +1).

5 **N-(2-metil-4-(1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-55):**



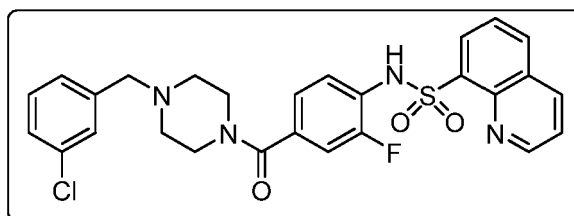
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 0,65 (s, 2H), 0,78 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,36 (s a, 4H), 2,63 (s a, 2H), 3,41 (s a, 4H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,25 (dd, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,19%; LCMS: 541 (M^+ +1).

10 **N-(2-fluoro-4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-56):**



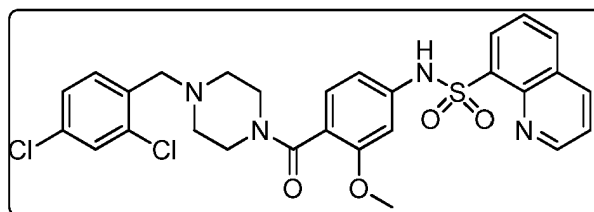
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,45 (s, 4H), 3,56 (s a, 4H), 3,66 (s, 2H), 7,06-7,26 (m, 4H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,57 (d, 1H) 9,18 (s, 1H), 9,85 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,25%; LCMS: 522,57 (M^+).

15 **N-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-57):**



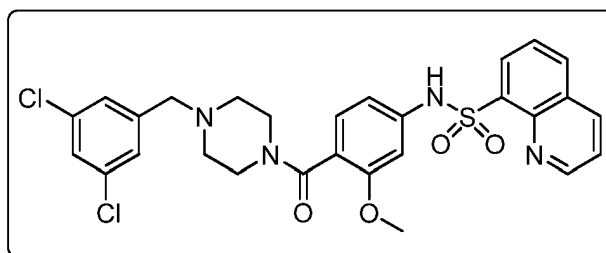
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ : 2,25 (s, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,47 (s, 2H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,22-7,36 (m, 5H), 7,61-7,78 (m, 2H), 8,21-8,38 (m, 2H), 8,55-8,60 (m, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,9 (s, 1H) Pureza HPLC: 97,30%; LCMS: 539 (M^+).

20 **N-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-58):**



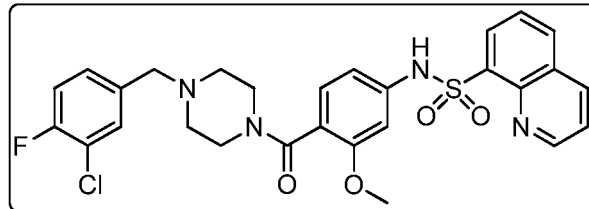
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 3,41 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,81 (m, 3H), 7,36-7,60 (m, 3H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,41-8,58 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,16%; LCMS: 585,50 (M^+).

5 **N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-59):**



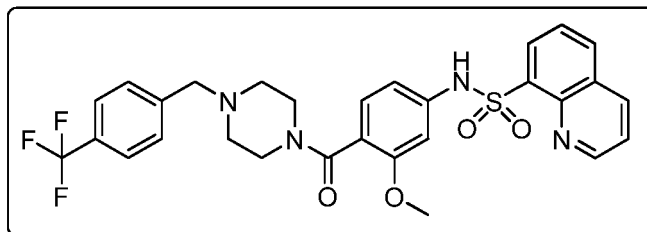
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 3,26 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,63-7,78 (m, 2H), 8,20-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92%; LCMS: 584,1 (M^+).

10 **N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-60):**



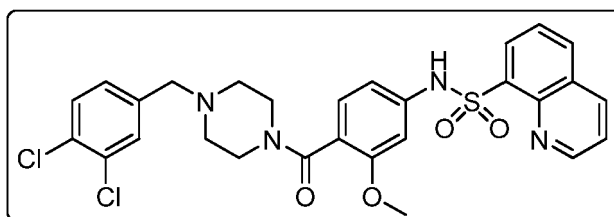
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 3,26 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,21-7,55 (m, 3H), 7,62-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,4%; LCMS: 569 (M^+).

15 **N-(3-metoksi-4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-61):**



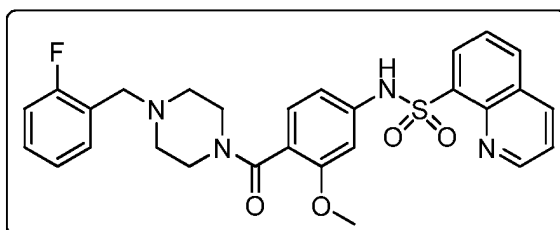
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20-2,39 (m, 4H), 2,97 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,42-7,58 (m, 2H), 7,61-7,78 (m, 4H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,24%; LCMS: 584,6 (M^+).

20 **N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-62):**



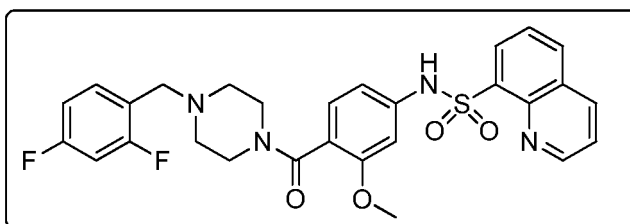
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 2,97 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,63-7,80 (m, 2H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), Pureza HPLC: 98,45%; LCMS: 585,50 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-63):**



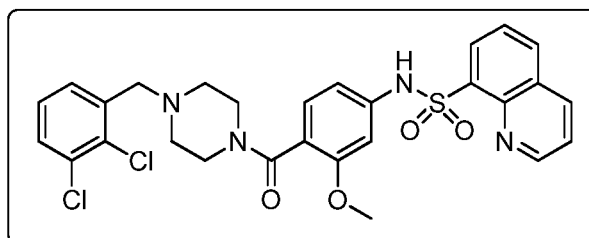
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 2,97 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,06-7,45 (m, 4H), 7,71 (s, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H) Pureza HPLC: 98,29%; LCMS: 534,8 (M^+).

10 **N-(4-(4-(2,4-difluorobenzil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-64):**



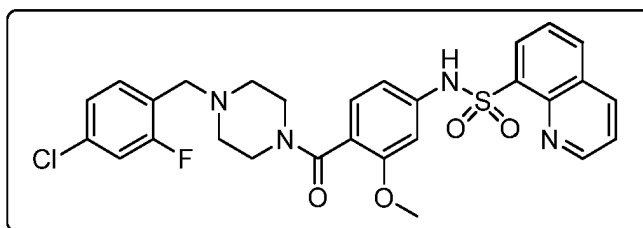
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 2,97 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,01-7,21 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H) Pureza HPLC: 99,00%; LCMS: 552,59 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2,3-diclorobenzil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-65):**



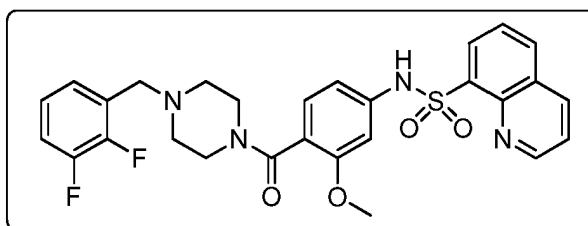
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,35-7,59 (m, 3H), 7,63-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17%; LCMS: 585,50 (M^+).

20 **N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobenzil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-66):**



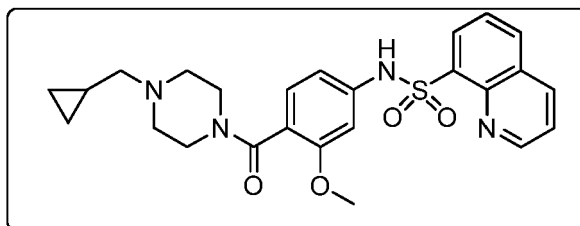
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,25 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,22-7,42 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 91,3%; LCMS: 569 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2,3-difluorobenzil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-67):**



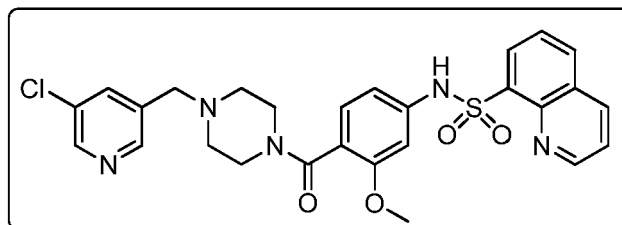
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,12-7,40 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,21-8,62 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,39%; LCMS: 552,5 (M^+).

10 **N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-68):**



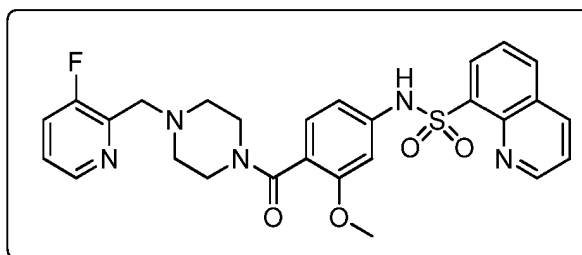
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,10-0,15 (m, 2H), 0,70-0,82 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 2H), 2,02-2,42 (m, 6H), 2,90-3,05 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,21-8,60 (m, 3H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), Pureza HPLC: 98%; LCMS: 480,5 (M^+).

15 **N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-69):**



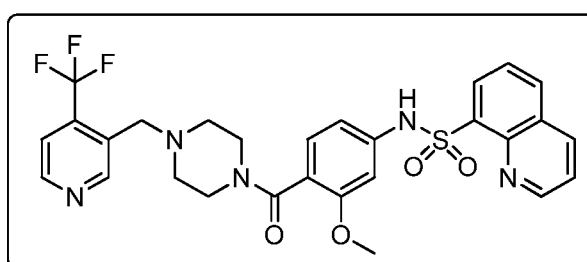
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,62-7,83 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 5H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,1%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-70):



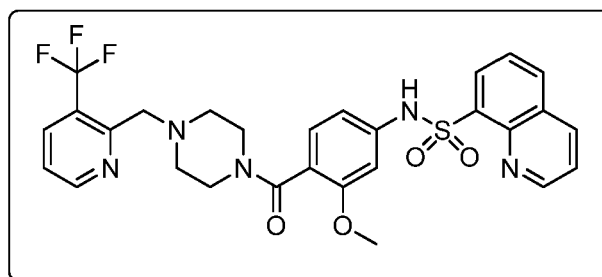
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,38-4,42 (m, 1H), 7,61-7,78 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 4H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,54%; LCMS: 535,5 (M^+).

5 **N-(3-metoxi-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-71):**



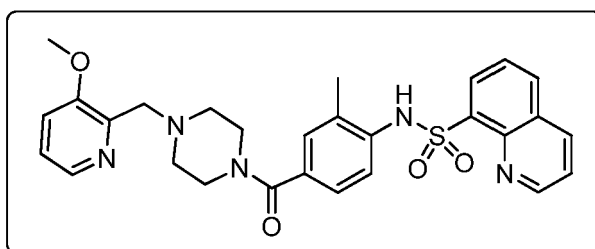
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,08-2,39 (m, 4H), 3,15 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 6,61-6,85 (m, 3H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,60 (m, 3H), 8,70-8,90 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,48%; LCMS: 585,6 (M^+).

10 **N-(3-metoxi-4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-72):**



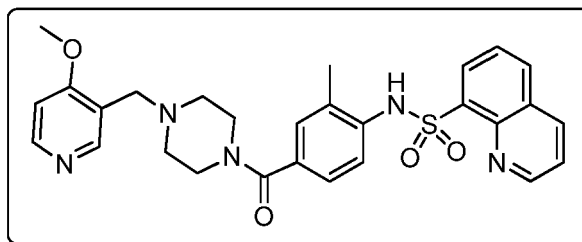
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (s a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,76 (s a, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,37-8,45 (dd, 2H), 8,78 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,85%; LCMS: 586,1 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-((3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-73):**



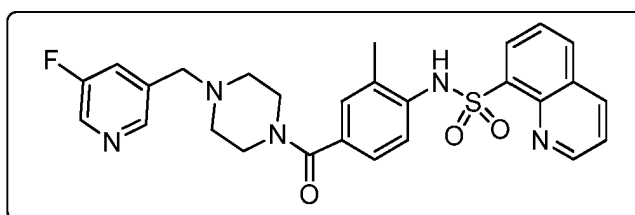
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,39 (s a, 4H), 3,46 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,22-7,32 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,64-7,81 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,29%; LCMS: 532 (M^+).

20 **N-(4-(4-((4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-74):**



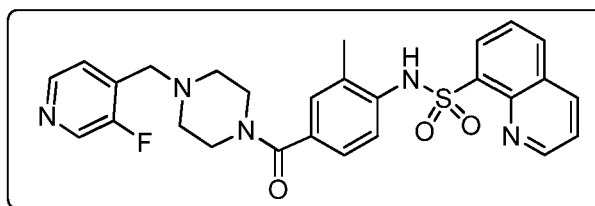
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,46 (s a, 6H), 3,79 (s, 3H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,21-8,38 (m, 4H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,22%; LCMS: 532 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-75):**



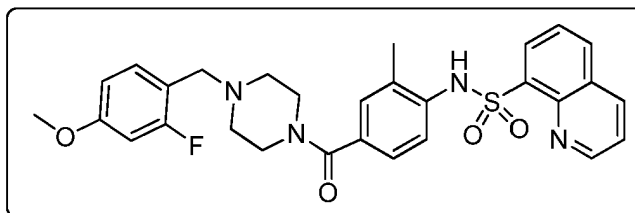
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,48%; LCMS: 520,3 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-76):**



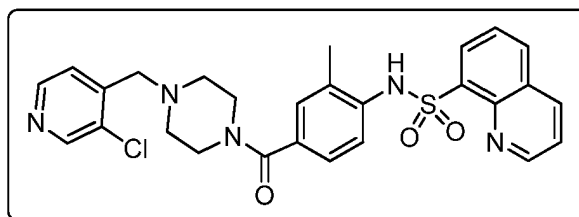
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,60-7,79 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,87%; LCMS: 520,3 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-77):**



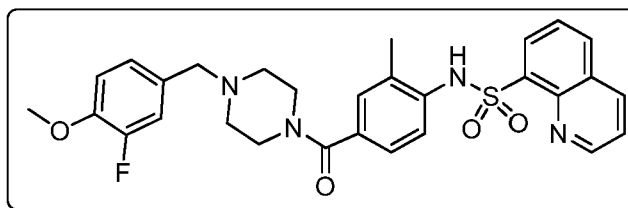
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,25 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,65-6,78 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,61-7,79 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,37%; LCMS: 549,3 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-78):**



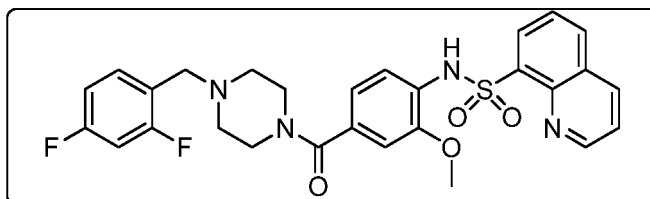
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,24 (s a, 4H), 3,59 (s a, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,52-8,60 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,46%; LCMS: 536 (M^+).

5 **N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-79):**



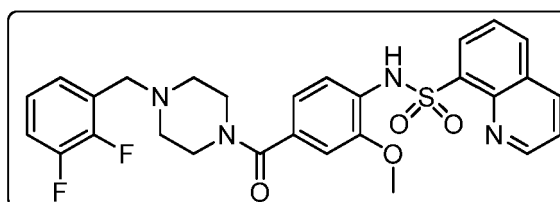
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,25 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,96-7,18 (m, 6H), 7,60-7,78 (m, 2H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,01%; LCMS: 549,3 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-80):**



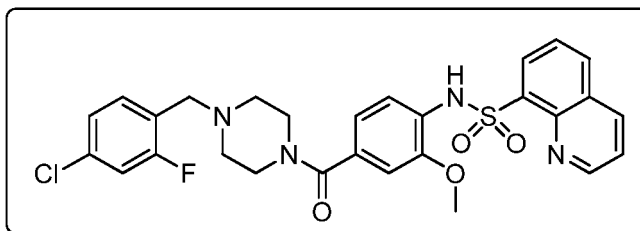
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,51%; LCMS: 553 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2,3-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-81):**



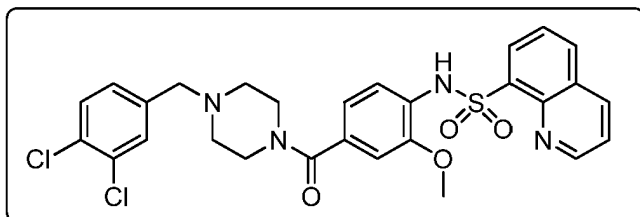
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s a, 6H), 3,58 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,99%; LCMS: 553 (M^+).

20 **N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-82):**



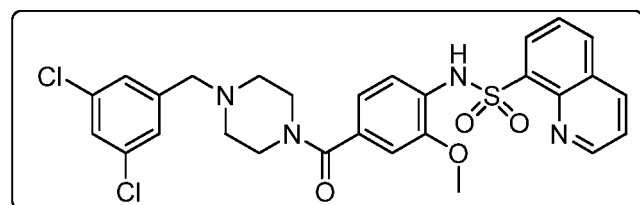
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,45%; LCMS: 553 (M^+).

5 **N-(4-(4-(3,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-83):**



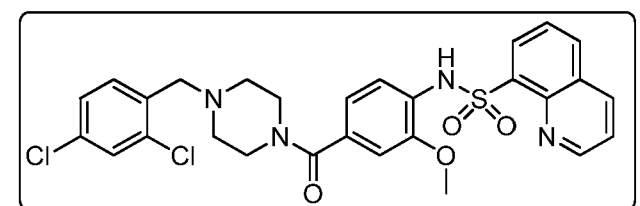
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s a, 6H), 3,55 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,49%; LCMS: 585 (M^+).

10 **N-(4-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-84):**



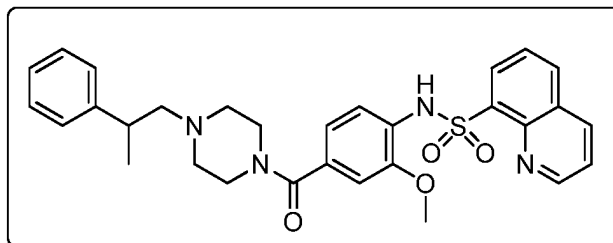
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s a, 6H), 3,55 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,66-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,43%; LCMS: 585 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-85):**



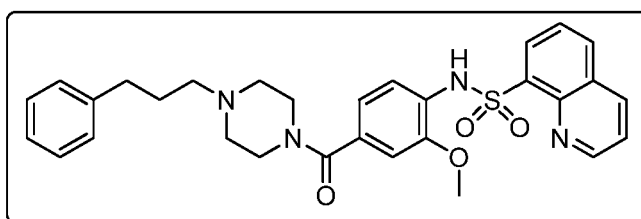
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s a, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,38-7,59 (m, 4H), 7,64-7,79 (m, 2H), 8,25 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,87%; LCMS: 585 (M^+).

20 **N-(2-metoxi-4-(4-(2-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-86):**



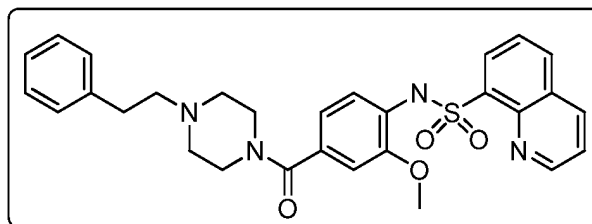
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18 (d, 3H), 2,37 (s a, 4H), 2,41 (m, 1H), 2,46 (s a, 4H), 3,36 (s a, 2H), 3,41 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,36 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,41%; LCMS: 545 (M^+).

5 **N-(2-metoksi-4-(4-(3-fenilpropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-87):**



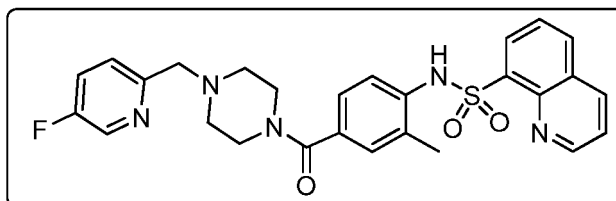
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,65 (t, 2H), 2,27-2,38 (m, 6H), 2,52-2,58 (m, 2H), 3,36 (s a, 6H), 3,41 (s a, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,69%; LCMS: 545 (M^+).

10 **N-(2-metoksi-4-(4-fenetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-88):**



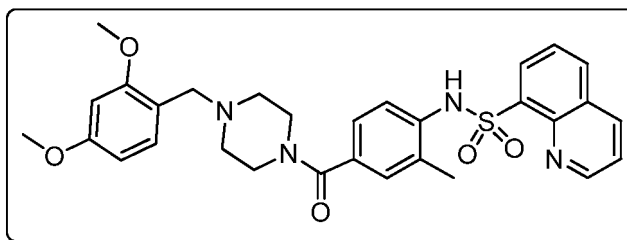
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (s, 4H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,36 (s a, 6H), 3,41 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,41%; LCMS: 545 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-89):**



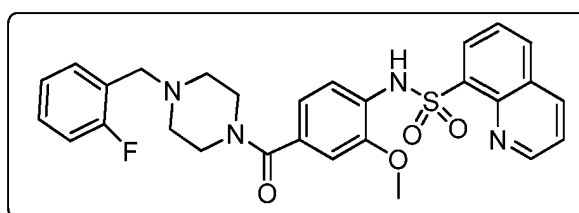
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,39 (s a, 4H), 3,31 (s a, 4H), 3,61 (s, 2H), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 8,21-8,32 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,82%; LCMS: 520 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-90):**



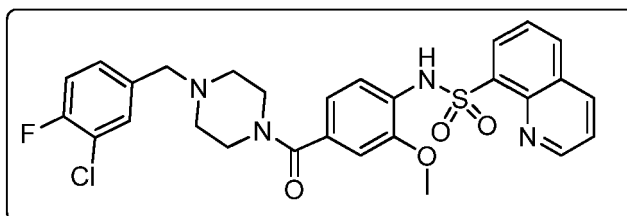
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,31 (s a, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 6,42 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,97-7,18 (m, 4H), 7,64-7,79 (m, 2H), 8,21-8,36 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,33%; LCMS: 561 (M^+).

5 **N-(4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-91):**



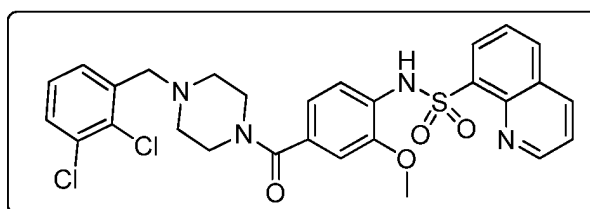
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,15-7,19 (m, 4H), 7,21-7,44 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,44%; LCMS: 535 (M^+).

10 **N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-92):**



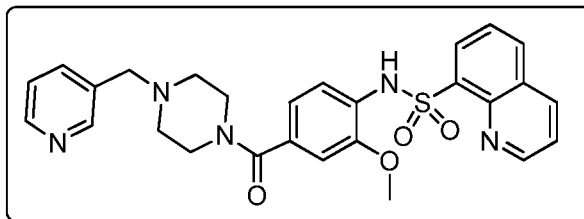
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21-7,45 (m, 4H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,19%; LCMS: 569 (M^+).

15 **N-(4-(4-(2,3-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-93):**



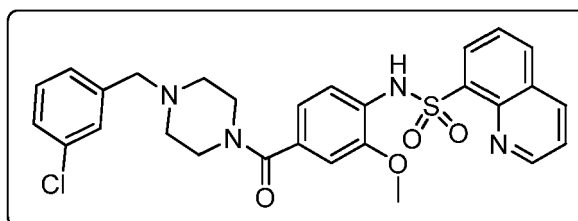
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,24-7,58 (m, 4H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,80%; LCMS: 585 (M^+).

20 **N-(2-metoxi-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-94):**



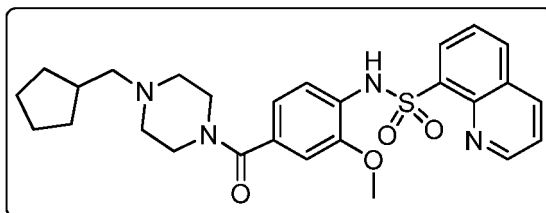
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,30-7,46 (m, 2H), 7,62-7,79 (m, 3H), 8,24 (d, 2H), 8,40-8,59 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,45%; LCMS: 518 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-95):**



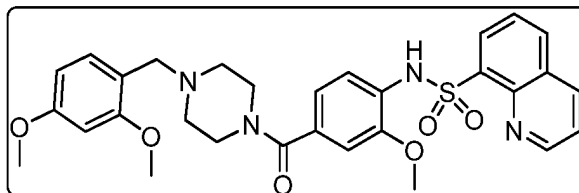
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21-7,44 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,92%; LCMS: 551 (M^+).

10 **N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-96):**



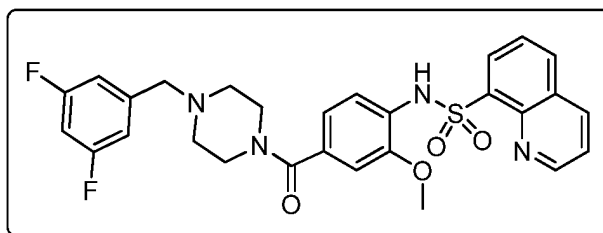
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15-1,19 (m, 2H), 1,40-1,71 (m, 6H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,30-2,37 (s a, 6H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,58%; LCMS: 509 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-97):**



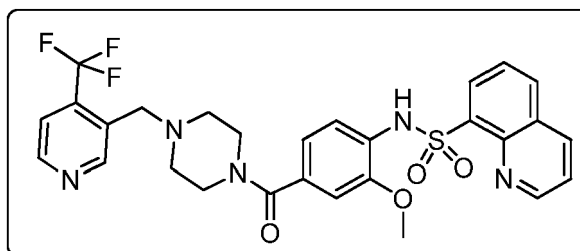
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s a, 6H), 3,42 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 6,42-6,51 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,10%; LCMS: 577 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-98):**



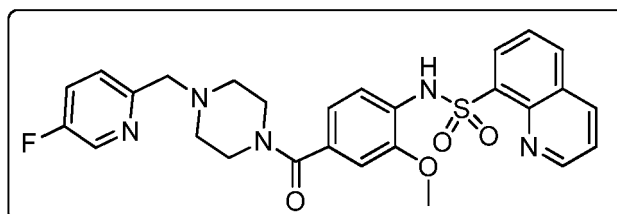
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,80 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,30%; LCMS: 553 ($M^+ + 1$).

5 **N-(2-metoksi-4-(4-((trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-99):**



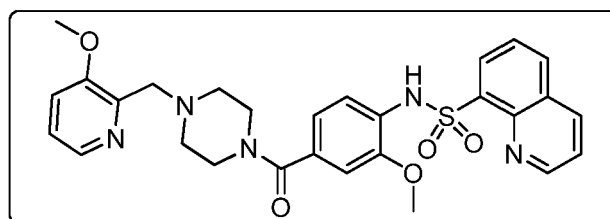
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,64-7,80 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,90%; LCMS: 586 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-100):**



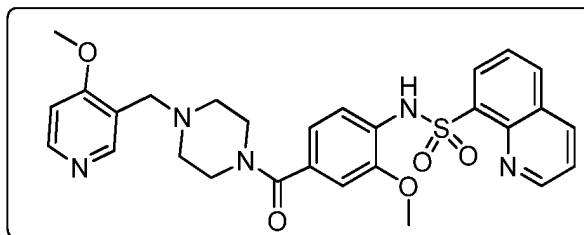
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,64-7,80 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,41 (s, 2H), 8,57 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,81%; LCMS: 536 ($M^+ + 1$).

15 **N-(2-metoksi-4-(4-((3-metokipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-101):**



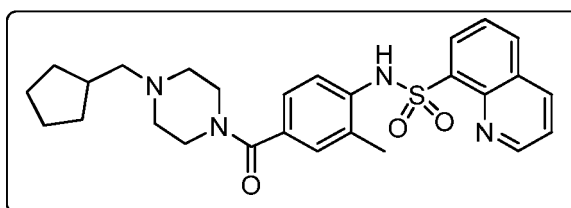
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21-7,43 (m, 3H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,08%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

20 **N-(2-metoksi-4-(4-((4-metokipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-102):**



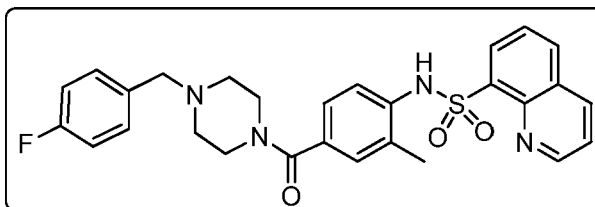
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,24-8,39 (m, 4H), 8,59 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,31%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-103):**



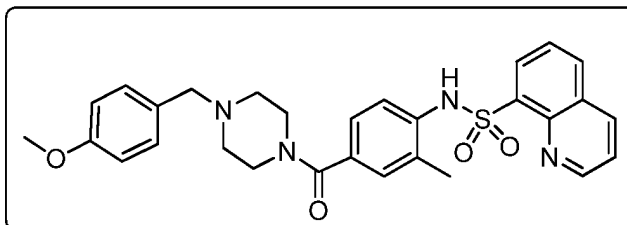
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,81-0,84 (m, 1H), 1,1-1,32 (m, 3H), 1,4-1,75 (m, 5H), 2,1 (s, 3H), 2,12-2,4 (s a, 6H), 3,18-3,62 (s a, 4H), 6,9-7,14 (s, 3H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,35 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,55%; LCMS: 493,3 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-104):**



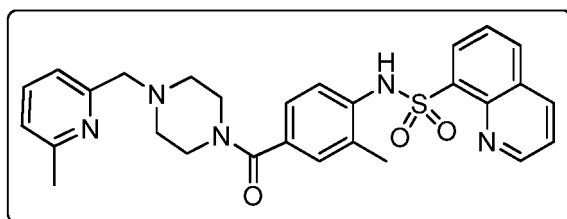
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,2-2,37 (s a, 4H), 3,18-3,34 (s a, 2H), 3,42-3,59 (s a, 4H), 6,96 (s, 2H), 7,06-7,16 (m, 3H), 7,31 (t, 2H), 7,61-7,79 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,31%; LCMS: 519,3 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-105):**



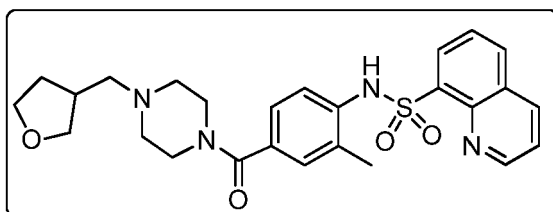
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,18-3,28 (s a, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,41 %. LCMS: 531,15 ($M^+ + 1$).

20 **N-(2-metil-4-(4-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-106):**



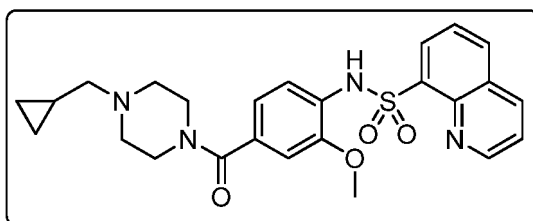
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,34 (s a, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,21 (s a, 4H), 3,58 (s, 2H), 6,97-7,16 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,21-8,34 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,18%; LCMS: 516,35 ($M^+ + 1$).

5 **N-(2-metil-4-(4-((tetrahidrofurano-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-107):**



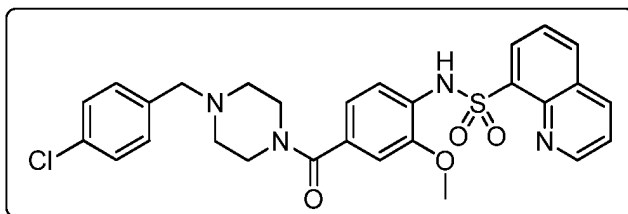
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,82-0,84 (m, 1H), 1,22 (s, 2H), 1,42-1,58 (s a, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 5H), 3,16-3,51 (s a, 5H), 3,72-3,85 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 3H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,39 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,714%; LCMS: 495,35 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-108):**



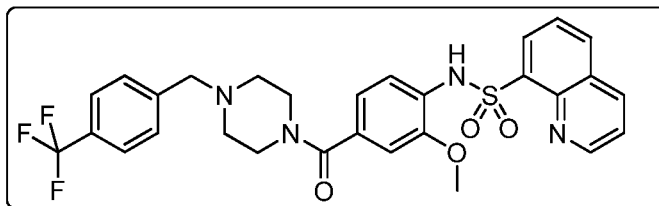
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,21 (s, 2H), 0,41 (s, 2H), 0,91 (s a, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,39 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,82 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,74%; LCMS: 481 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-109):**



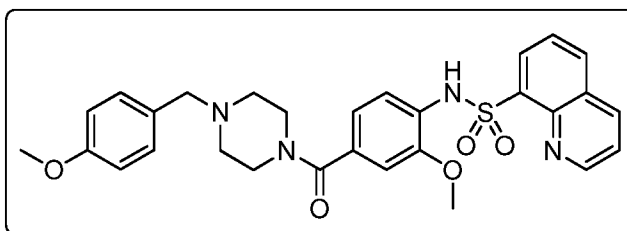
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21-7,43 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,85%; LCMS: 551 (M^+).

20 **N-(2-metoxi-4-(4-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-110):**



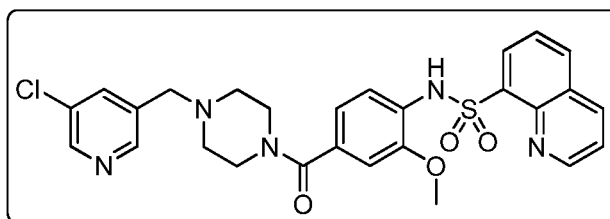
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,56 (m, 3H), 7,62-7,78 (m, 4H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,62%; LCMS: 585 (M^+).

5 **N-(2-metoxi-4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-111):**



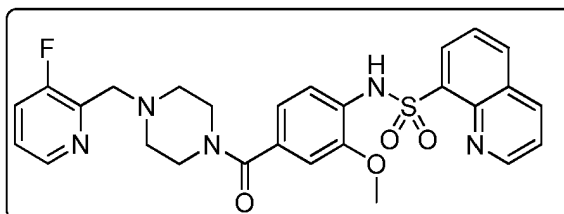
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,35 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,76-6,90 (m, 4H), 7,19 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,73%; LCMS: 547 (M^+).

10 **N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-112):**



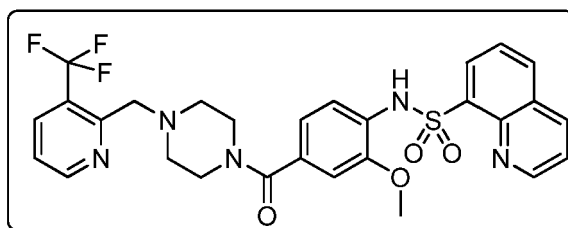
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (s a, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,82 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,41-8,61 (m, 3H), 9,05 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,46%; LCMS: 553 (M^+).

15 **N-(4-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-113):**



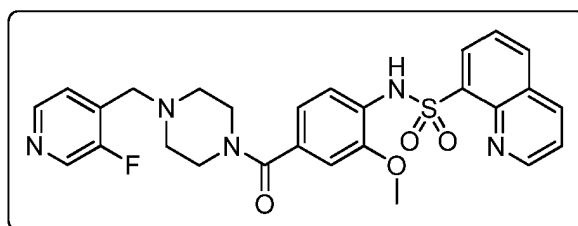
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,39 (s a, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,62-7,80 (m, 4H), 8,21-8,39 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,15%; LCMS: 536 (M^+).

20 **N-(2-metoxi-4-(4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-114):**



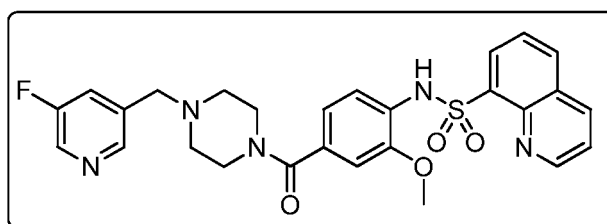
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,39 (s a, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,41-7,59 (m, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,41%; LCMS: 586 (M^+ +1).

5 **N-(4-((3-fluoropyridin-4-yl)methyl)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-115):**



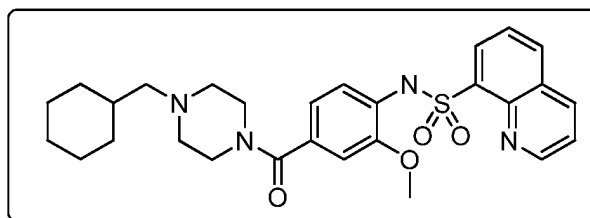
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,45 (s, 4H), 3,47 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,62-7,81 (m, 2H), 8,21-8,40 (m, 3H), 8,57 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,2%; LCMS: 535 (M^+).

10 **N-(4-((5-fluoropyridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-116):**



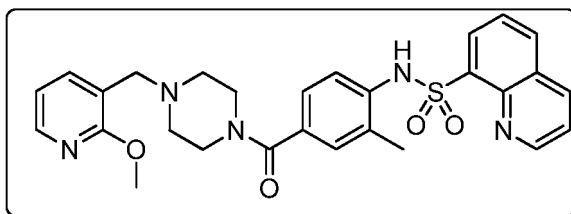
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,45 (s, 4H), 3,47 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,72-6,85 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,58-7,81 (m, 3H), 8,21-8,40 (m, 3H), 8,57 (d, 2H), 9,08 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,8%; LCMS: 535 (M^+).

15 **N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-117):**



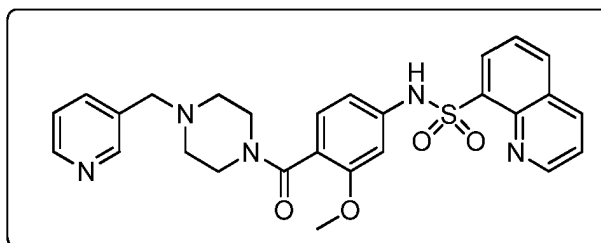
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,70-0,84 (m, 2H), 1,01-1,21 (m, 3H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 5H), 2,02 (d, 2H), 2,25 (s a, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 6,65-6,82 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,60 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,7%; LCMS: 522 (M^+).

20 **N-(4-((2-metoxipiridin-3-yl)methyl)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-118):**



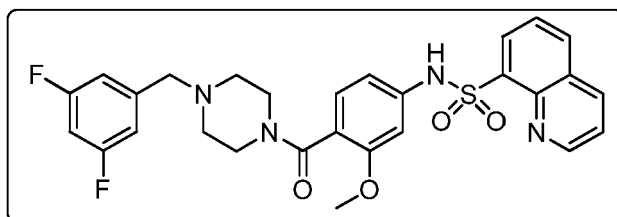
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,46 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,96-7,02 (m, 3H), 7,61-7,79 (m, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,22-8,35 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,35 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,2%; LCMS: 531 (M^+).

5 **N-(3-metoxi-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-119):**



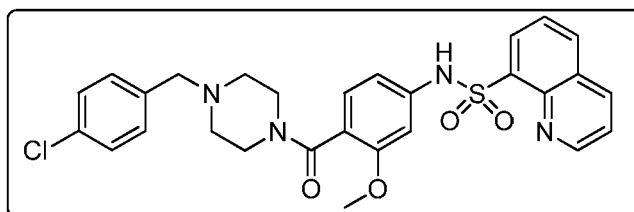
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01-2,38 (s, 4H), 2,97 (s a, 2H), 3,46 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,65-6,97 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,61-7,78 (m, 3H), 8,20-8,58 (m, 5H), 9,18 (s, 1H), 10,25 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,09%; LCMS: 517,6 (M^+).

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-120):



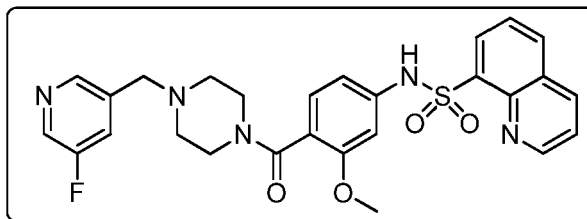
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (s a, 4H), 3,02 (s a, 2H), 3,46 (s a, 4H), 3,59 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42-8,58 (m, 2H), 9,18 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,20%; LCMS: 553 ($M^+ + 1$).

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-121):



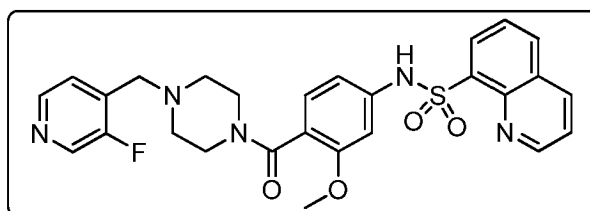
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (s a, 4H), 3,37 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,24-7,43 (m, 5H), 7,62-7,78 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,65%; LCMS: 551 (M^+).

N-(4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-122):



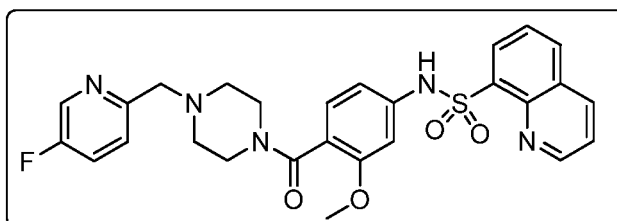
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,95 (s a, 2H), 3,52 (d, 5H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,39-8,48 (m, 3H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,58%; LCMS: 536 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(3-fluoropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-123):**



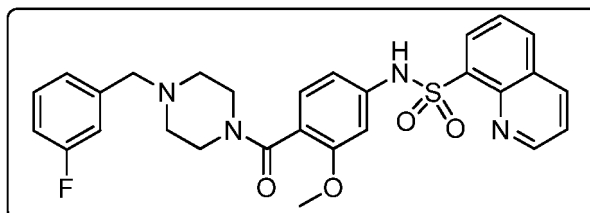
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,21 (s a, 2H), 2,30 (s a, 2H), 3,00 (s a, 2H), 3,58 (d, 5H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (d, 2H), 8,51 (s, 2H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 90,34%; LCMS: 536 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-124):**



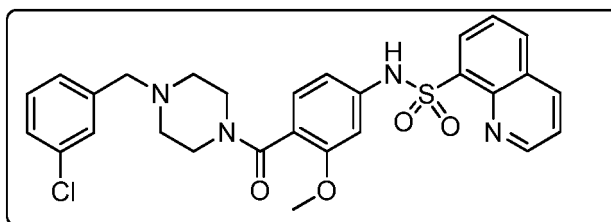
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,95 (s a, 2H), 3,41 (s a, 2H), 3,58 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,60-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,39-8,48 (m, 3H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,57%; LCMS: 536 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-125):**



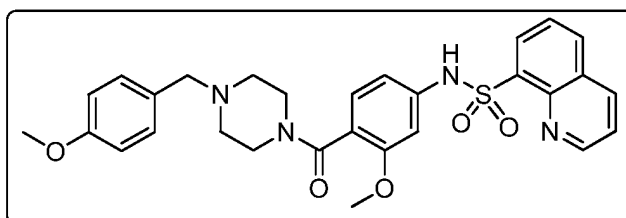
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,95 (s a, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,00-7,16 (m, 3H), 7,30 (c, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,16 (d, 1H) 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,82%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-126):**



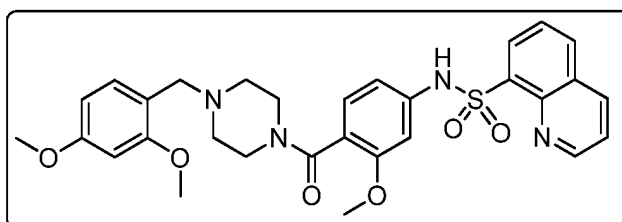
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,97 (s a, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,53%; LCMS: 551 (M^+).

5 **N-(3-metoxi-4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-127):**



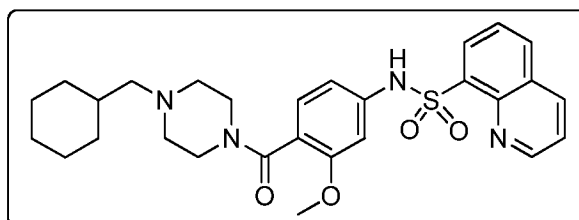
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,97 (s a, 2H), 3,31 (s a, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 3H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); Pureza HPLC: 90,80%; LCMS: 546 (M^+).

10 **N-(4-(4-(2,4-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-128):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,25 (s a, 2H), 2,97 (s a, 2H), 3,42 (s a, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 6,45 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,78%; LCMS: 577 (M^+).

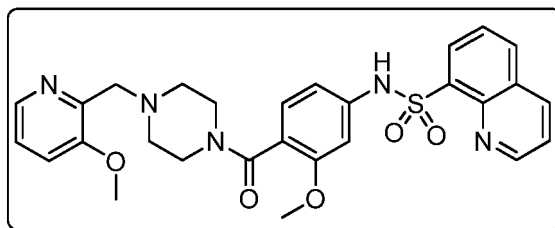
15 **N-(4-(4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-129):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,78 (c, 2H), 1,11 (d, 2H), 1,40 (s a, 1H), 1,54-1,71 (m, 2H), 1,99-2,30 (m, 8H), 2,90 (s a, 4H), 3,45 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,70 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,82 (d, 3H), 7,62-7,70 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,50%; LCMS: 546 (M^+).

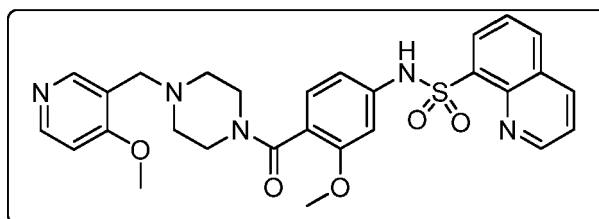
20

N-(3-metoxi-4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-130):



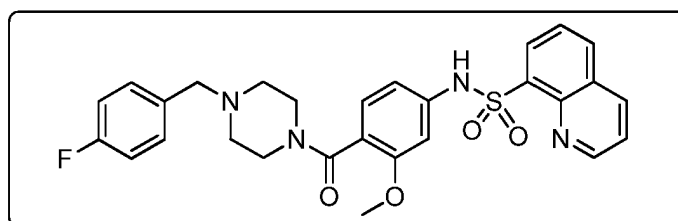
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (s a, 2H), 2,38 (s a, 2H), 2,87 (s a, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (s a, 5H), 3,73 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,23 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,86%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

5 **N-(3-metoxi-4-(4-(4-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-131):**



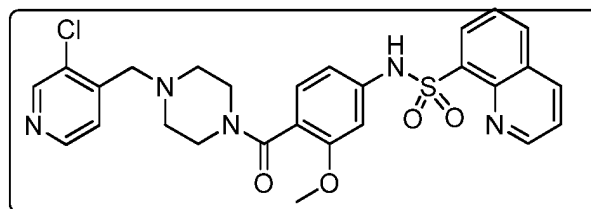
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (s a, 2H), 2,38 (s a, 2H), 2,90 (s a, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,10 (d, 1H); Pureza HPLC: 92,10%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-132):**



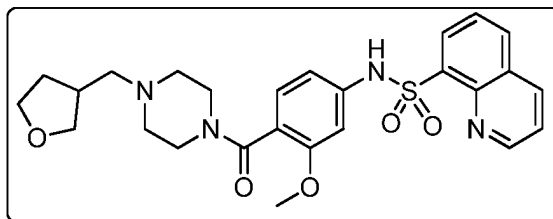
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,19 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,95 (s a, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,62%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

15 **N-(4-(4-(3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-133):**



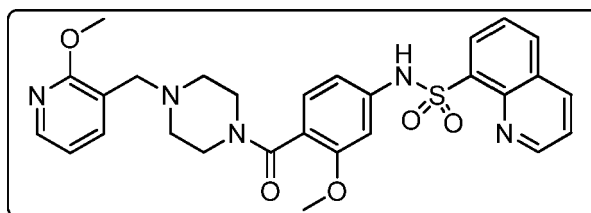
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,95 (s a, 4H), 3,58 (s, 5H), 6,61 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,39-8,49 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,63%; LCMS: 552 (M^+).

20 **N-(3-metoxi-4-(4-(tetrahidrofurano-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-134):**



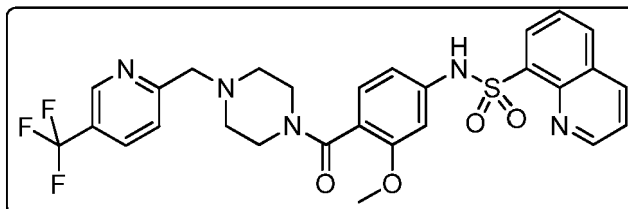
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,42 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (d, 2H), 2,24-2,39 (m, 4H), 2,95 (s a, 4H), 3,48 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,63 (c, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,26 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,40%; LCMS: 511 ($M^+ + 1$).

5 **N-(3-metoxi-4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-135):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (s a, 2H), 2,38 (s a, 4H), 2,90 (s a, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,60-7,73 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,28 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85%; LCMS: 548 ($M^+ + 1$).

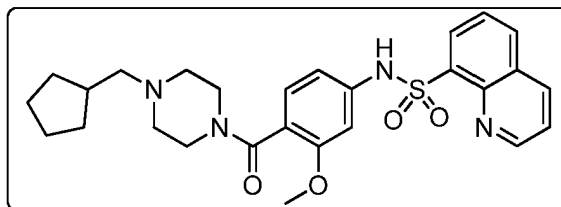
10 **N-(3-metoxi-4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-136):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,22 (s a, 2H), 2,38 (s a, 2H), 2,99 (s a, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,62-7,73 (m, 3H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,4, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,67%; LCMS: 586 ($M^+ + 1$).

15

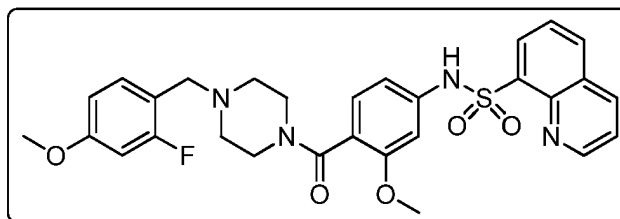
N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-137):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 (sextuplete, 2H), 1,38-1,50 (m, 3H), 1,55-1,61 (m, 3H), 1,99 (pent., 1H), 2,07 (d, 2H), 2,30 (s a, 4H), 2,90 (s a, 4H), 3,59 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 10,24 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,86%; LCMS: 509 ($M^+ + 1$).

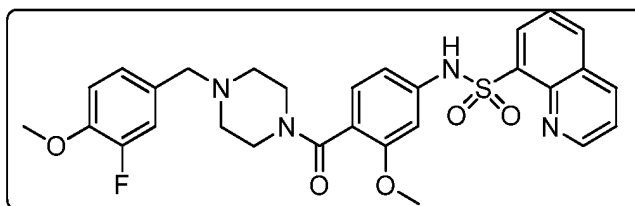
20

N-(4-(4-(2-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-138):



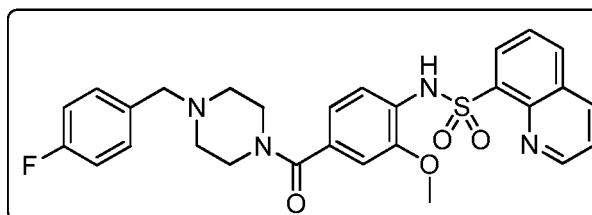
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,20 (s a, 2H), 2,35 (s a, 2H), 2,90 (s a, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10. 28 (s, 1H); Pureza HPLC: 90,48%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

5 **N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-139):**



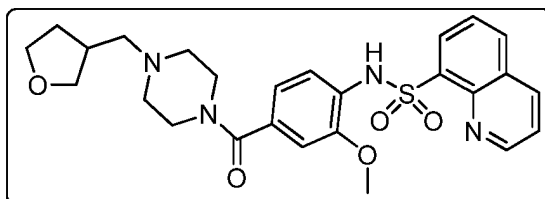
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,20 (s a, 2H), 2,35 (s a, 2H), 2,97 (s a, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02-7,18 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 10. 28 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,65%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-140):**



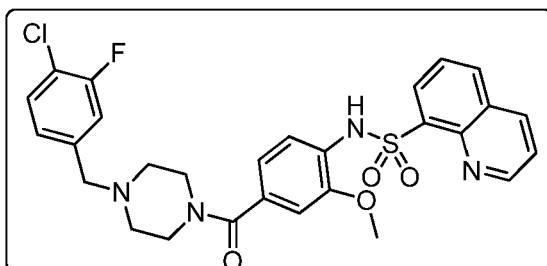
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,24 (s a, 4H), 3,20-3,45 (m, 6H), 3,61 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,26 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,20 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,43%; LCMS: 535 ($M^+ + 1$).

15 **N-(2-metoksi-4-(4-((tetrahidrofurano-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-141):**



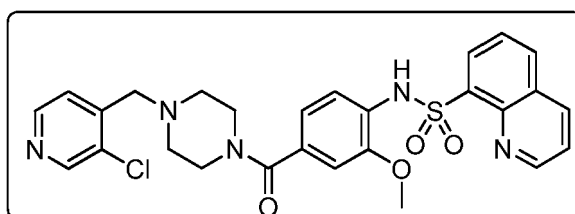
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,20 (d, 2H), 2,24-2,39 (m, 4H), 2,95 (s a, 4H), 3,48 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,63 (c, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,04 (s a, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,88%; LCMS: 511 ($M^+ + 1$).

20 **N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-142):**



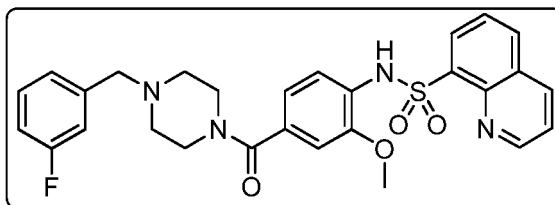
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,63-7,81 (m, 2H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,47%; LCMS: 569 (M^+).

5 **N-(4-(3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-143):**



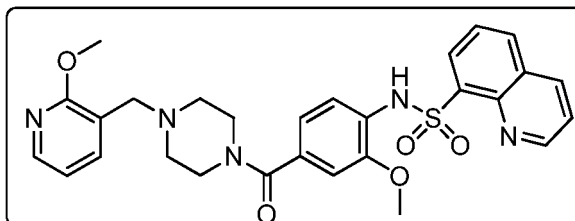
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,41 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,22-8,30 (m, 2H), 8,42-8,58 (m, 3H), 9,08 (s, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,17%; LCMS: 552 (M^+).

10 **N-(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-144):**



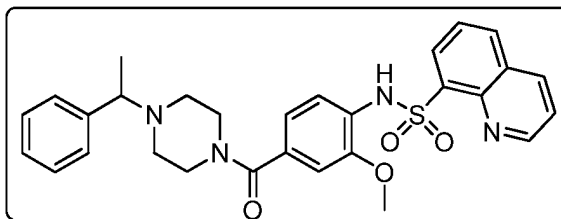
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 3H), 7,63-7,81 (m, 2H), 8,24-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); Pureza HPLC: 97,47%; LCMS: 535 (M^+).

15 **N-(2-metoksi-4-(4-((2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-145):**



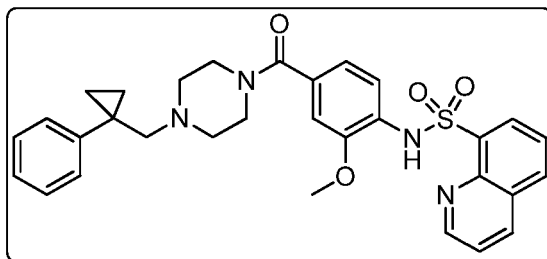
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,37 (s a, 4H), 3,36 (s, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,62-7,78 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,95%; LCMS: 548 (M^+).

20 **N-(2-metoksi-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-146):**



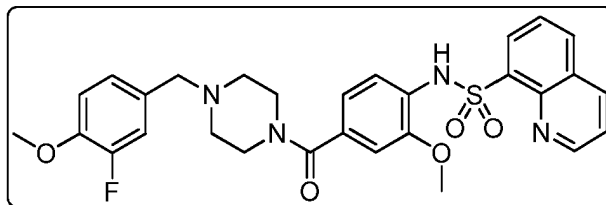
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 3H), 2,37 (s a, 4H), 3,36-3,41 (m, 8H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,11-7,29 (m, 5H), 7,36 (d, 1H), 7,60-7,76 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,62%; LCMS: 531 ($M^+ + 1$).

5 **N-(2-metoxi-4-(4-((1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-147):**



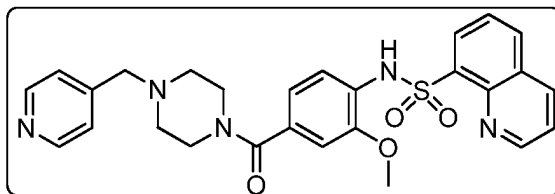
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,06 (s, 2H), 0,08 (s, 2H), 2,37 (s a, 4H), 3,16 (s, 4H), 3,41 (s a, 5H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,19-7,26 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,65-7,80 (m, 2H), 8,25-8,31 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,97%; LCMS: 557 ($M^+ + 1$).

10 **N-(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-148):**



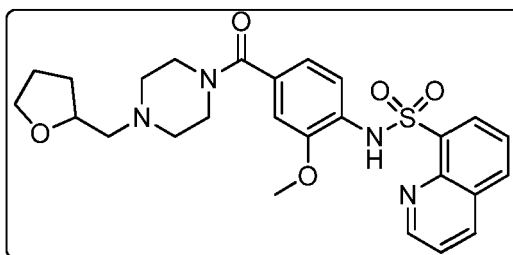
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,31 (s a, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98-7,18 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,64-7,80 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,19 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,22%; LCMS: 565 ($M^+ + 1$).

15 **N-(2-metoxi-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolina-8-sulfonamida (XIV-149):**



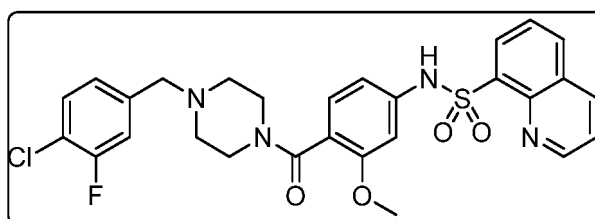
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,32 (s a, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,66-7,80 (d, 2H), 8,30 (s, 2H), 8,50 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,52%; LCMS: 518 ($M^+ + 1$).

20 **N-(2-metoxi-4-(4-(tetrahidrofurano-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-150):**



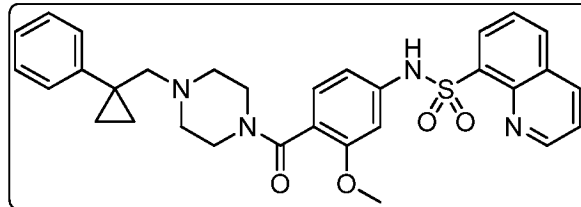
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,45 (pent., 2H), 1,78 (pent., 2H), 1,90 (sextuplete, 1H), 2,30-2,41 (m, 7H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (c, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,95 (pent., 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,70-7,81 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,20 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,24%; LCMS: 511 (M^+).

5 **N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-151):**



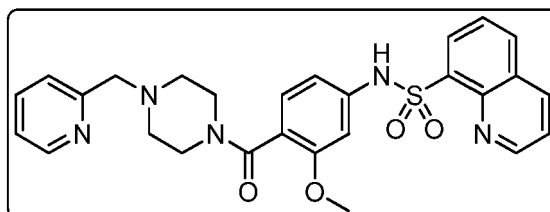
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,19 (s a, 2H), 2,28 (s a, 2H), 2,97 (s a, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,15 (1H), 7,30 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,70-7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,63%; LCMS: 569 (M^+).

10 **N-(3-metoxi-4-(4-((1-fenilciclopropil)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-152):**



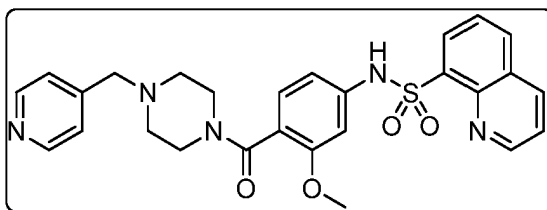
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,64 (s, 2H), 0,78 (s, 2H), 2,18 (s a, 4H), 2,39 (s, 2H), 2,81 (s a, 4H), 3,41 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,10 (c, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20-7,28 (m, 4H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,99%; LCMS: 557 (M^+).

15 **N-(3-metoxi-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-153):**



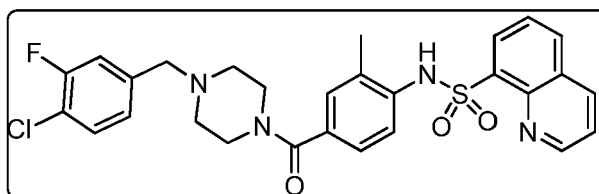
^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,22 (s a, 2H), 2,39 (s a, 2H), 2,98 (s a, 2H), 3,57 (s a, 2H), 3,60 (s, 5H), 6,62 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,66-7,79 (m, 3H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,40-8,50 (m, 2H), 9,16 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,14%; LCMS: 518 (M^+).

20 **N-(3-metoxi-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-154):**



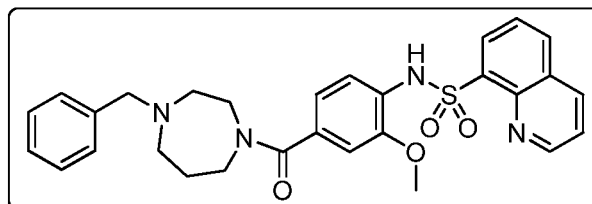
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,20 (s a, 2H), 2,30 (s a, 2H), 2,98 (s a, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 10,23 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,69%; LCMS: 518 (M^+).

5 **N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-155):**



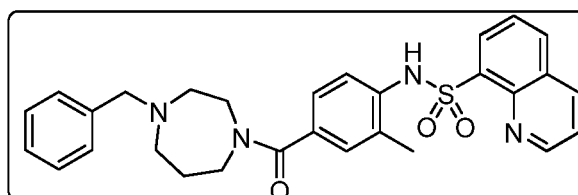
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 2,38 (s a, 4H), 3,50 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,29 (c, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,25%; LCMS: 553 (M^+).

10 **N-(4-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-156):**



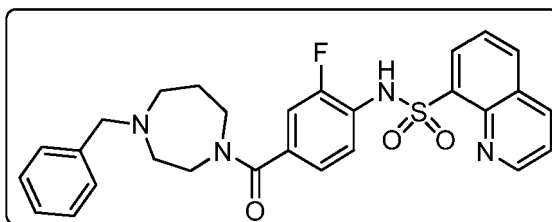
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,22 (s a, 2H), 3,01 (s a, 2H), 3,52-3,58 (m, 9H), 4,39 (s a, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,50 (s a, 4H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,40 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,00%; LCMS: 531 (M^+).

15 **N-(4-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)-2-metilfenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-157):**



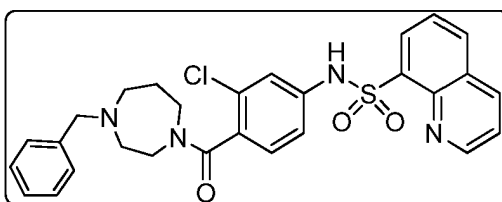
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,06 (s, 3H), 2,14 (s a, 2H), 2,22 (s, 4H), 3,58 (s a, 4H), 4,40 (s, 2H), 7,10 (s a, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,04%; LCMS: 515 (M^+).

20 **N-(4-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)-2-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-158):**



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,21 (s a, 6H), 3,43 (s a, 4H), 4,21 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,08 (s a, 1H), 7,42 (t, 4H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,18 (d, 1H); Pureza HPLC: 96,67%; LCMS: 519 ($M^+ + 1$).

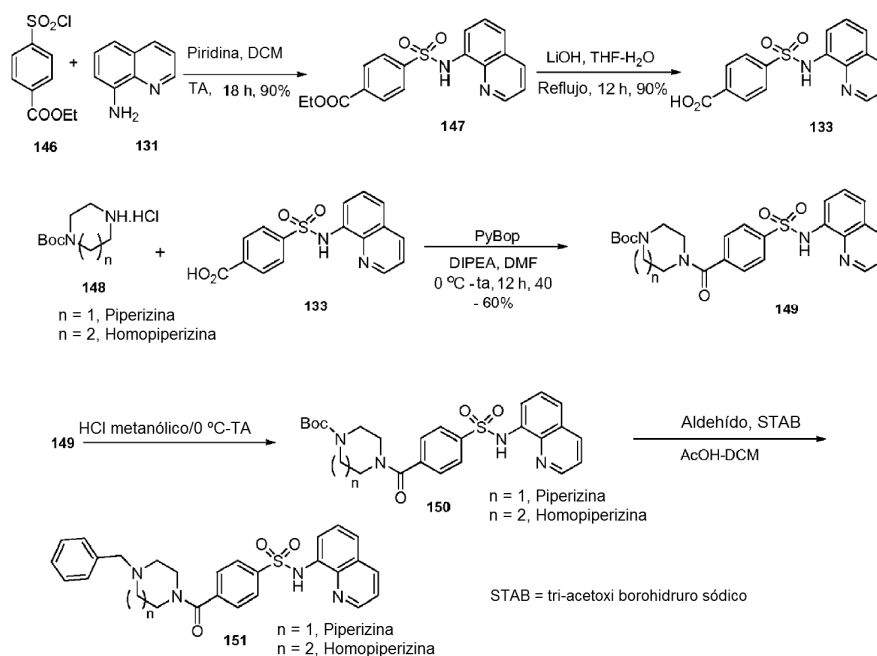
5 **N-(4-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)-3-clorofenil)quinolin-8-sulfonamida (XIV-159):**



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,12 (s a, 1H), 2,50 (s a, 1H), 3,09 (s a, 2H), 3,29 (s a, 1H), 3,58 (s a, 2H), 3,67 (s a, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,41 (s a, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,28-7,39 (m, 4H), 7,66 (t, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,18 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,33%; LCMS: 535 (M^+).

10 **Síntesis de derivados inversos de bencilo de sulfonamida y alquilo**

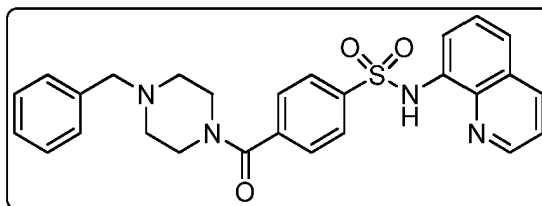
Esquema 23



La síntesis del compuesto **151** se realizó a partir de anilina **131** (0,25 mmol) siguiendo el procedimiento similar al mencionado en el **Esquema 21** para los compuestos de fórmula (**VIII**) con las etapas clave respectivas, tal como hidrólisis del éster, formación de enlace amida en presencia de PyBop tras la aminación reductora en presencia de tri-acetoxi borohidruro sódico.

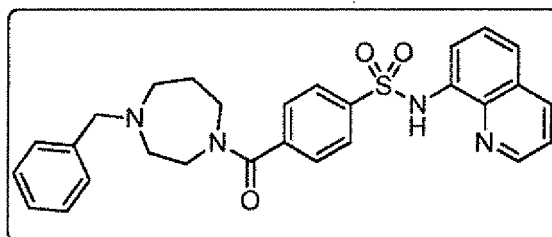
15

4-(4-bencilpiperazin-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)benzenosulfonamida (151a):



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,24 (s a, 2H), 2,40 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,21-7,39 (m, 4H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,15 (s a, 1H); HPLC: 99,26%; LCMS: 487 ($M^+ + 1$).

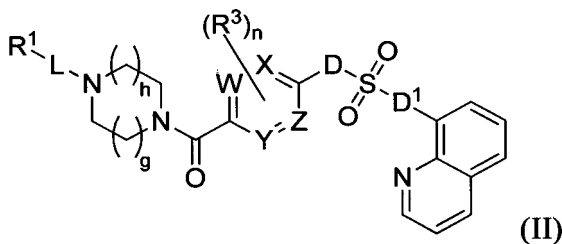
5 **4-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)-N-(quinolin-8-il)benzenosulfonamida (151b):**



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,55 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,52-2,64 (m, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,58-3,62 (m, 4H), 7,19-7,32 (m, 3H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,63-7,77 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 2H), 8,30 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 10,05 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,89%; LCMS: 501 ($M^+ + 1$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



W, X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre CH o N;

5 D y D¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b;

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

R¹ se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; cada uno de los cuales está sustituido con 0-5 apariciones de R^d;

cada R³ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo y -OR^a;

10 cada R^a se selecciona independientemente entre alquilo, acilo, hidroxialquilo y haloalquilo;

cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo;

cada R^c se selecciona independientemente entre hidrógeno, halo, alquilo, alcoxi y halo alcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

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

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 1; y

20 g es 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W, X, Y y Z son CH.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde D es NR^b y D¹ es un enlace.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^b es H, metilo o etilo.

25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde L es un enlace, -(CR^cR^c)_m-, -NR^bC(O)-, -(CR^cR^c)_m-C(O)-, -C(O)-, -(CR^cR^c)_m-OC(O)- u -O(CO)-.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es -(CR^cR^c)_m-.

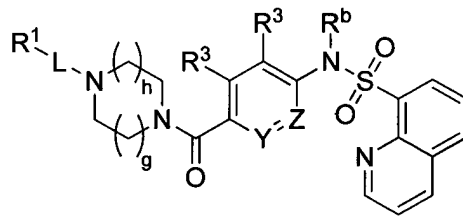
7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R¹ es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo sustituido con 0-5 apariciones de R^d.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R^b es hidrógeno.

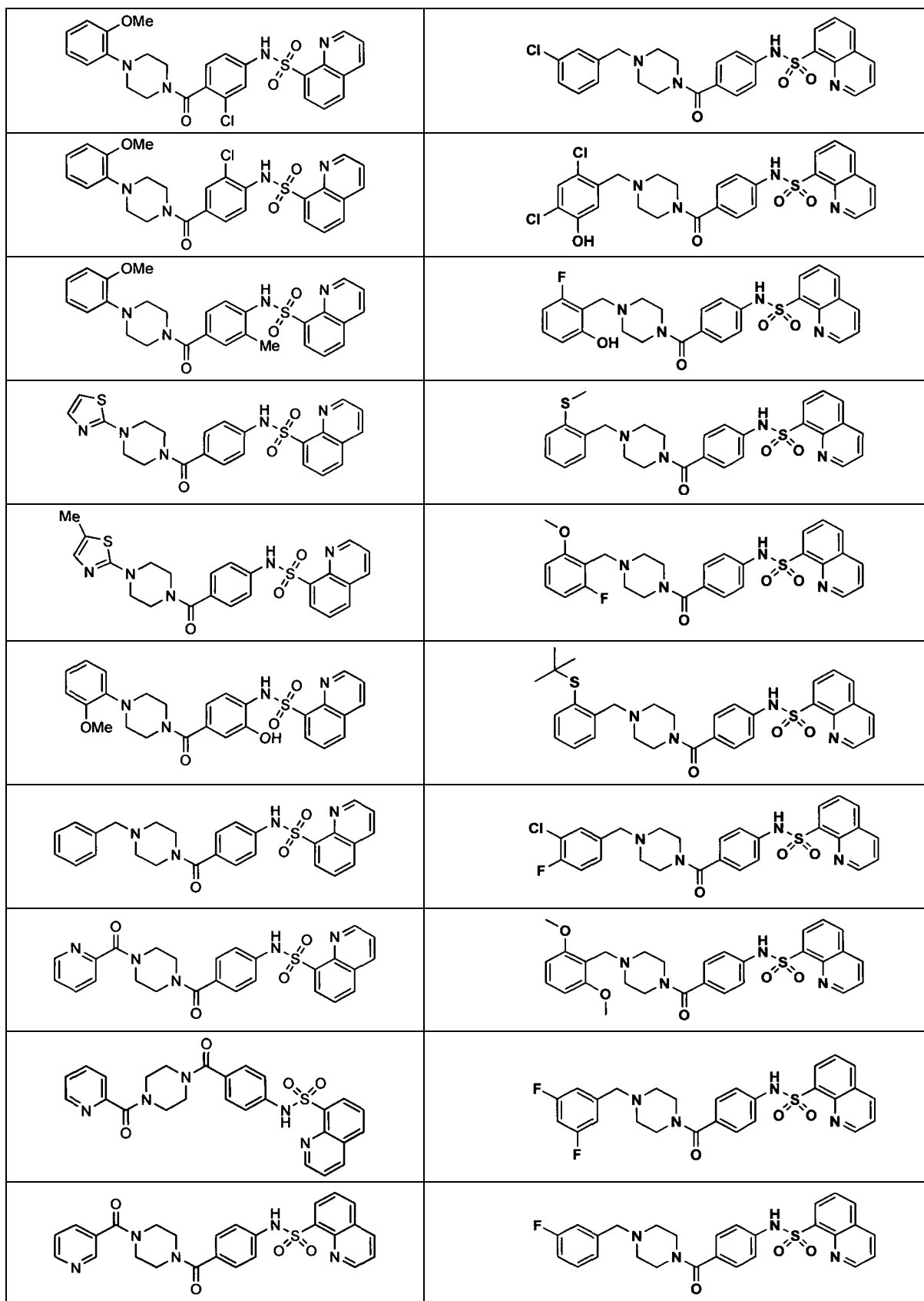
30 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde n es 0.

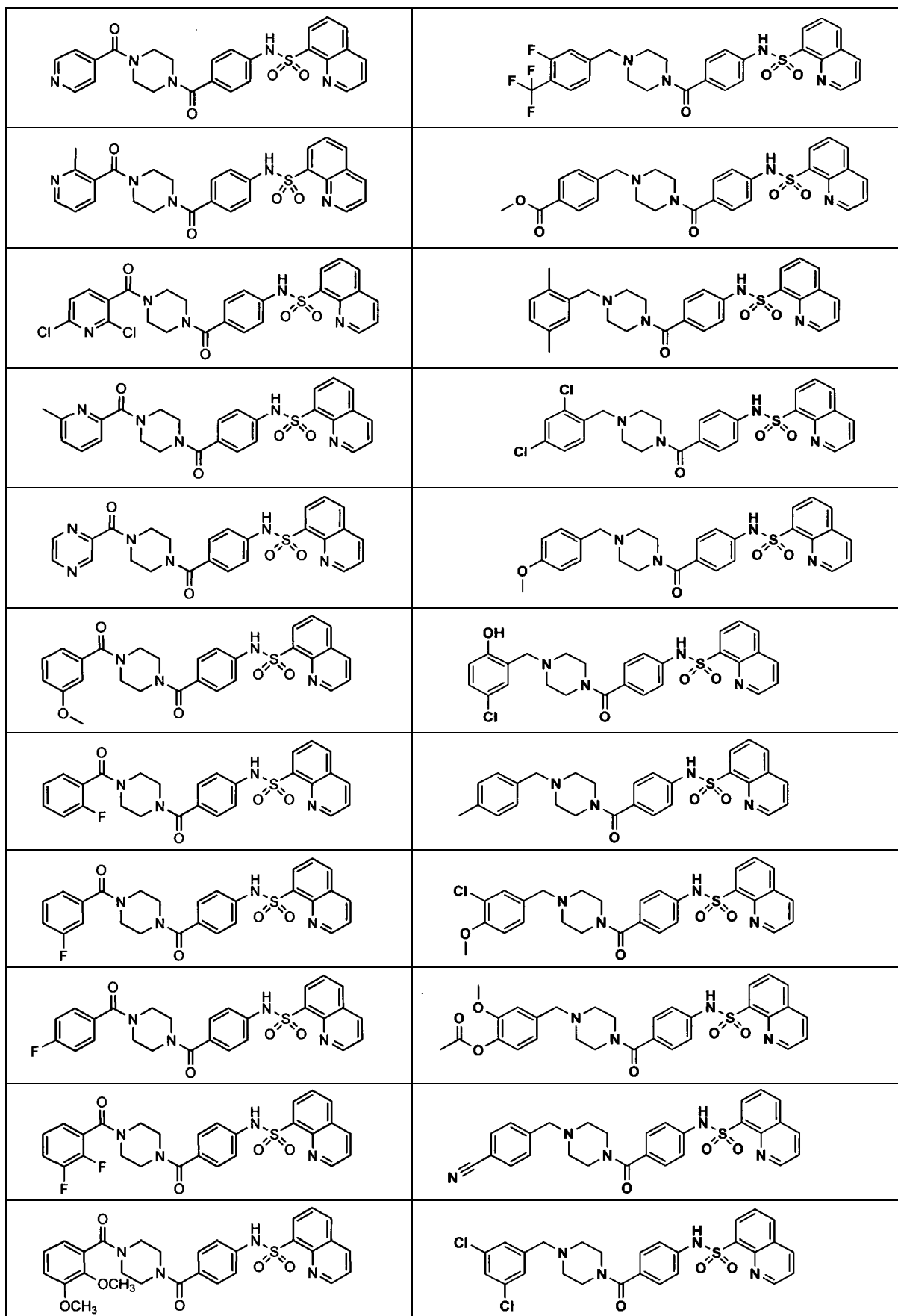
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde n es 1 y R³ es CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OH, F, Cl o CF₃.

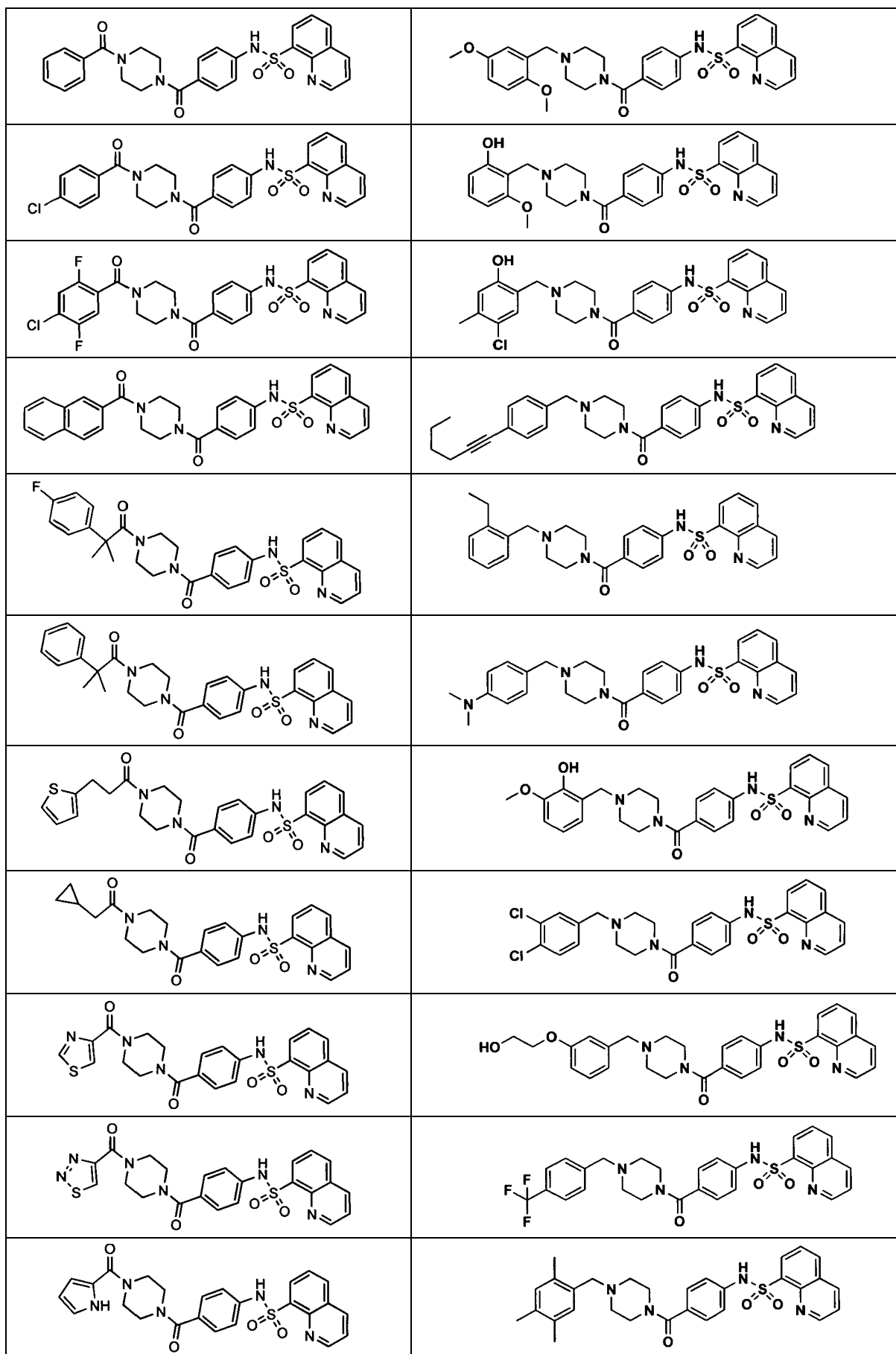
11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula:

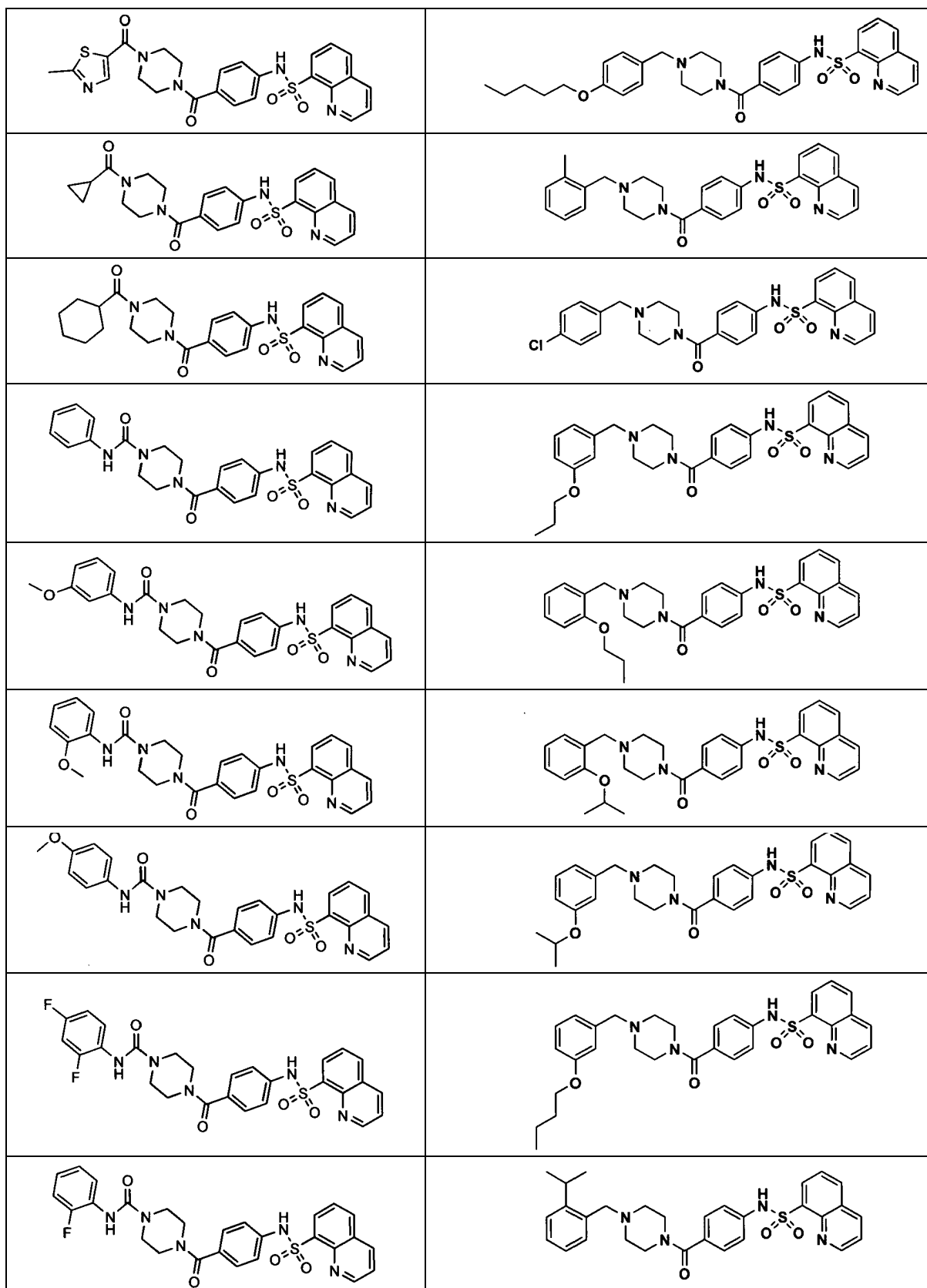


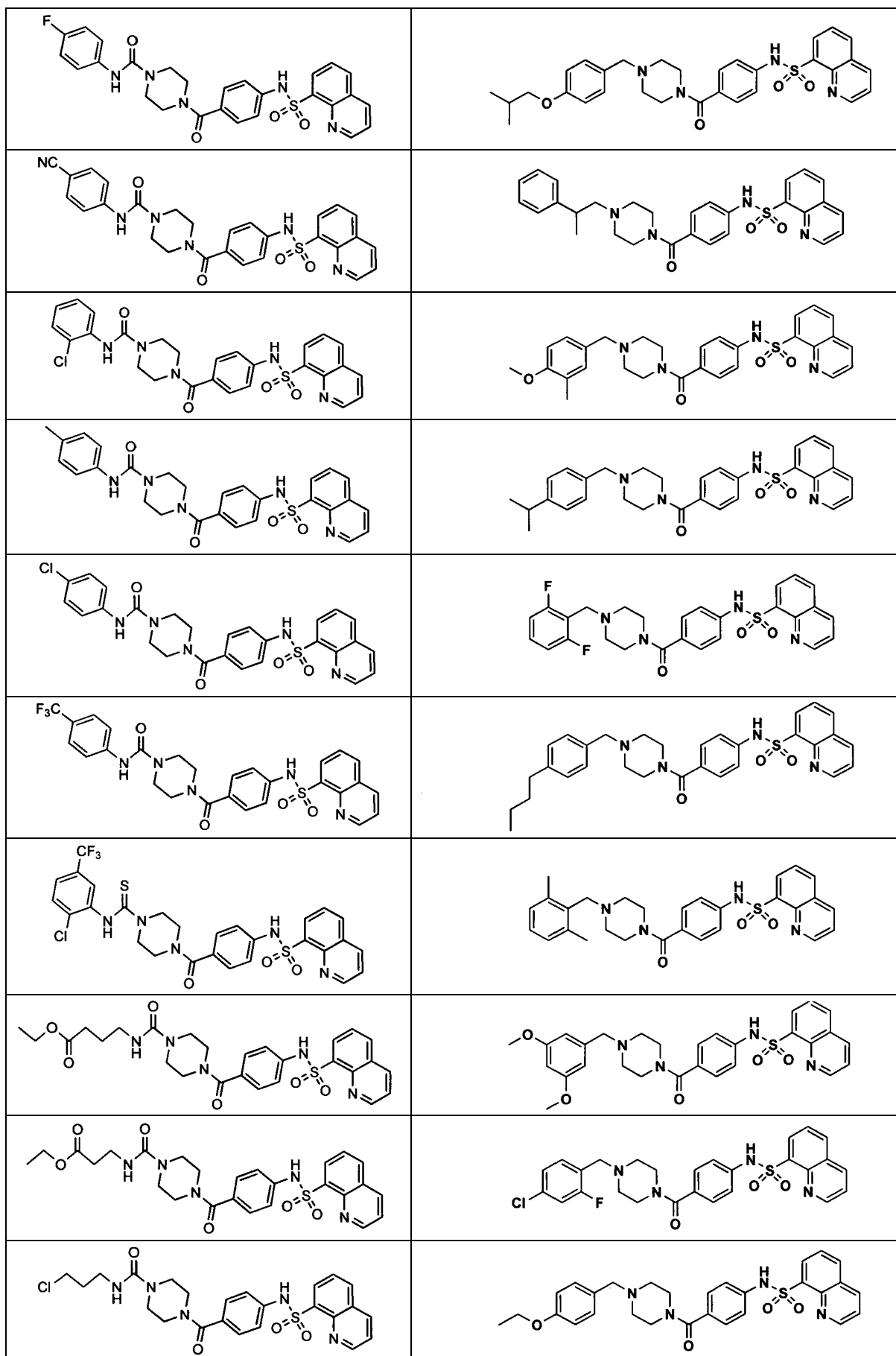
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

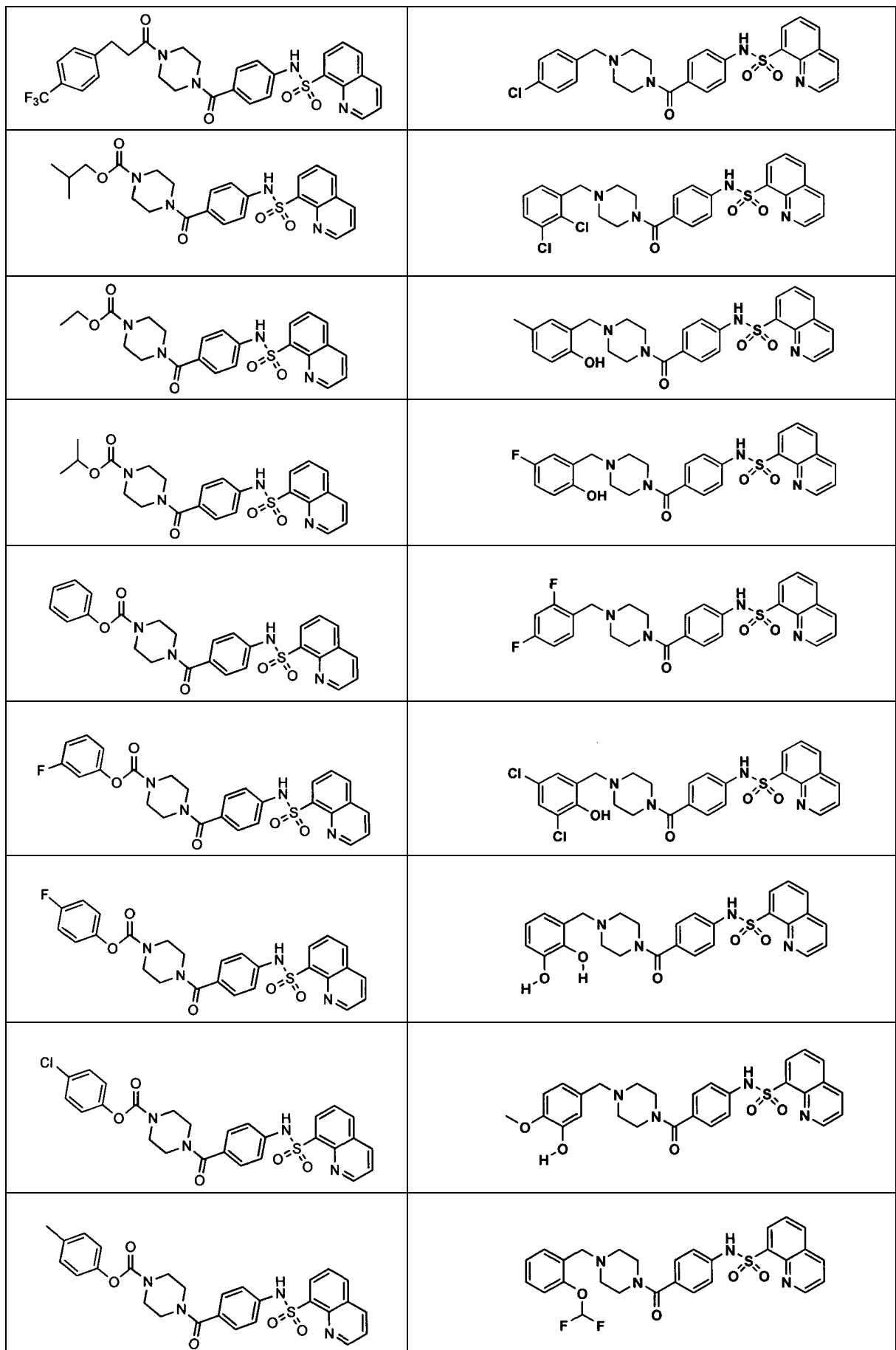


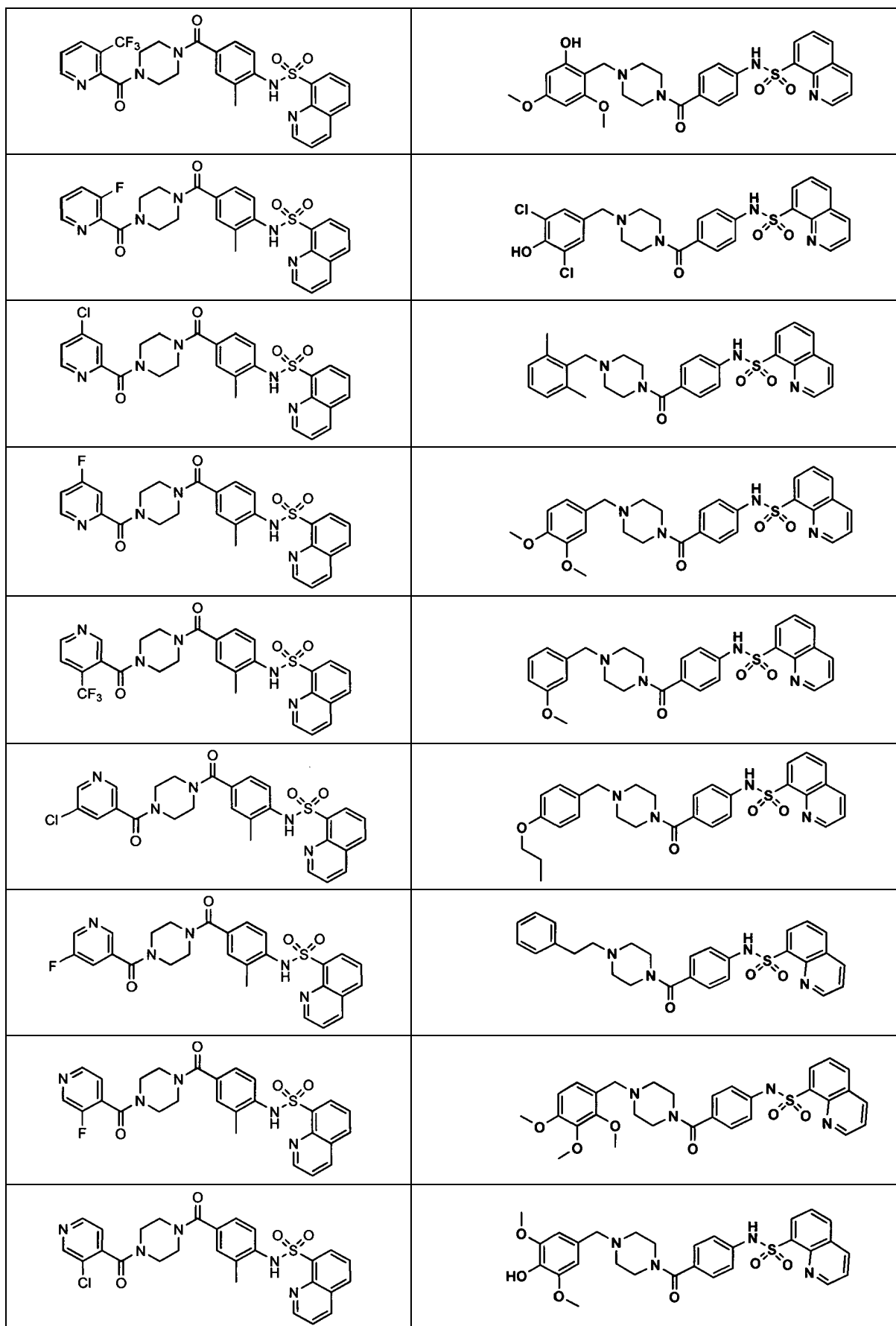


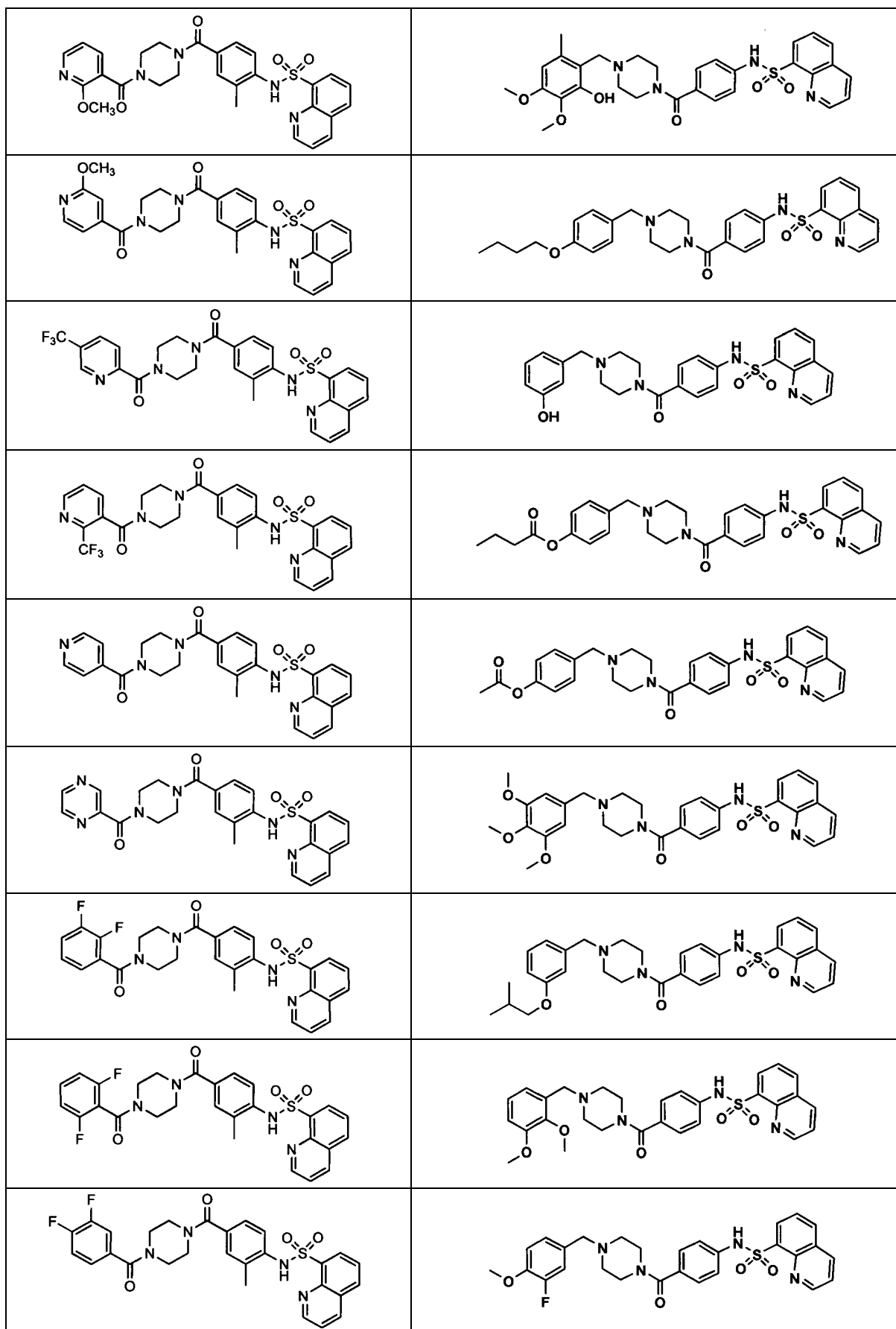


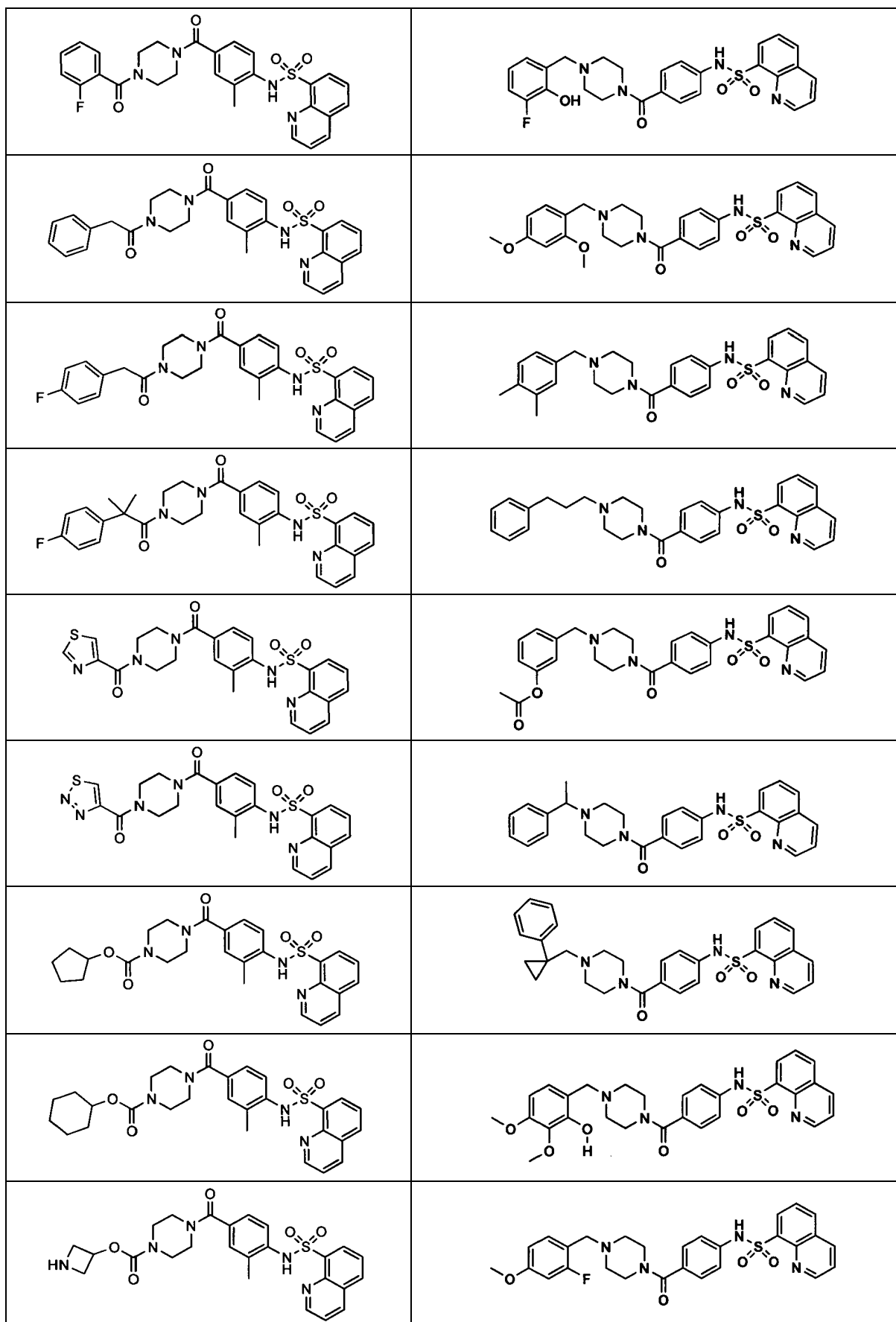


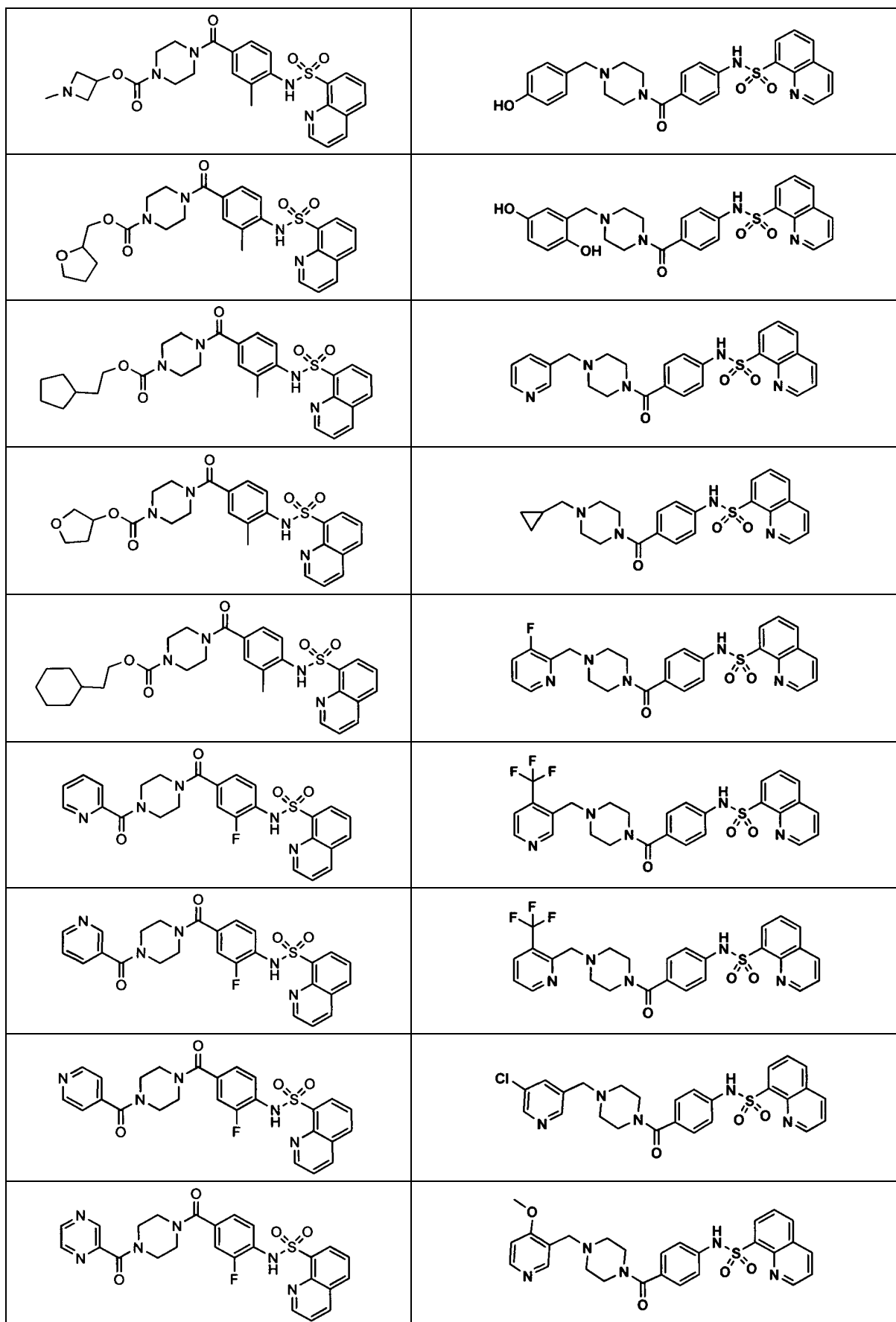


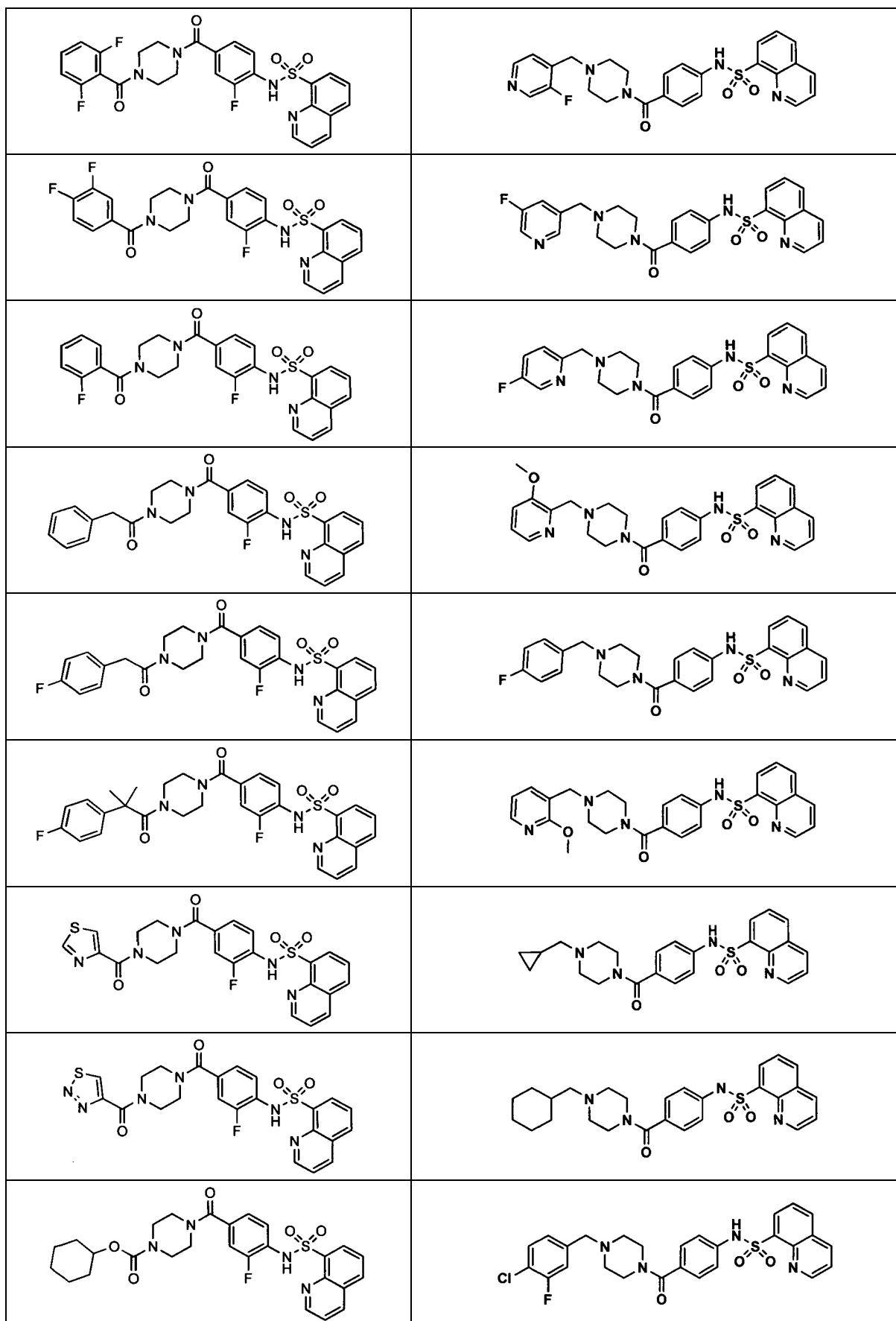


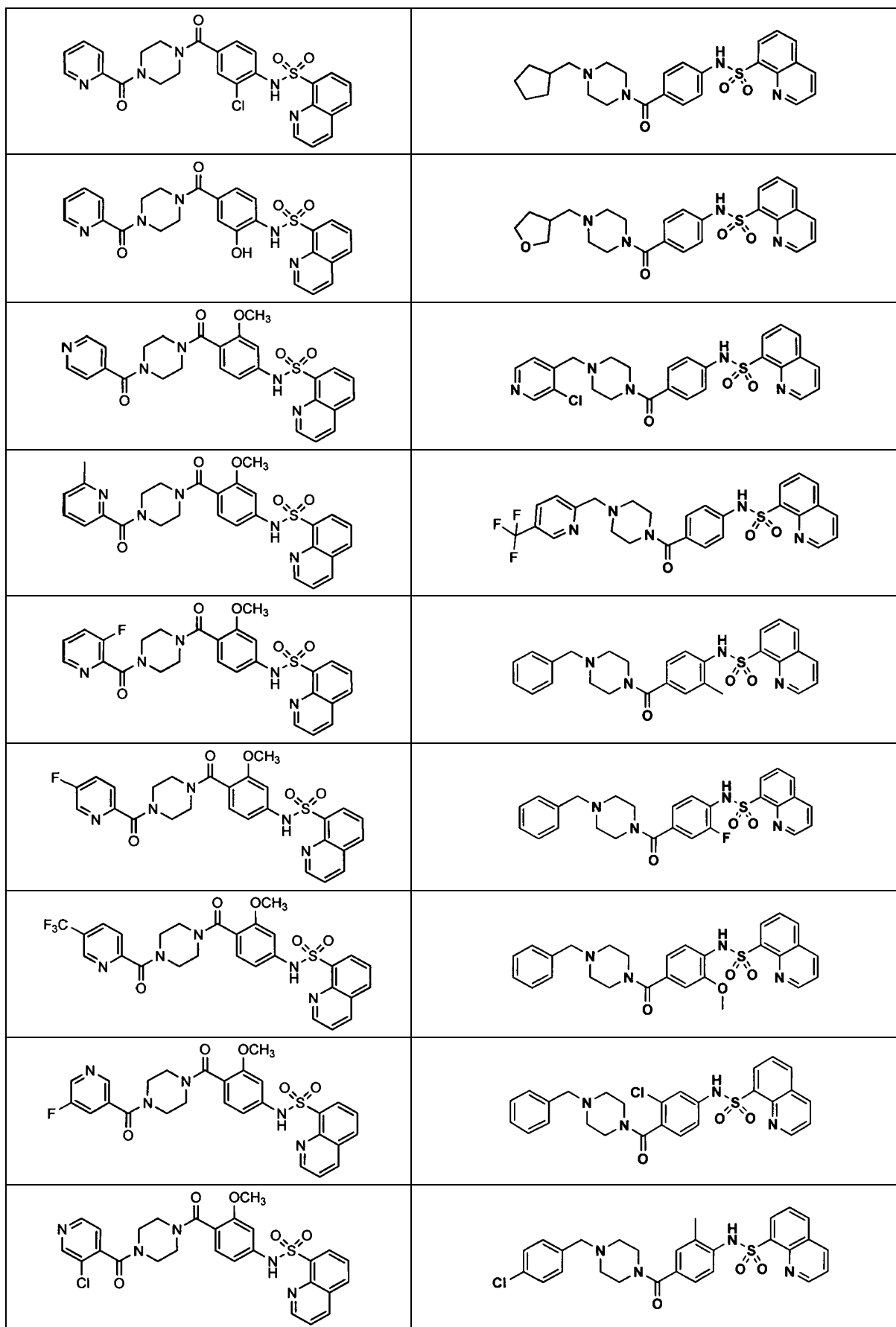


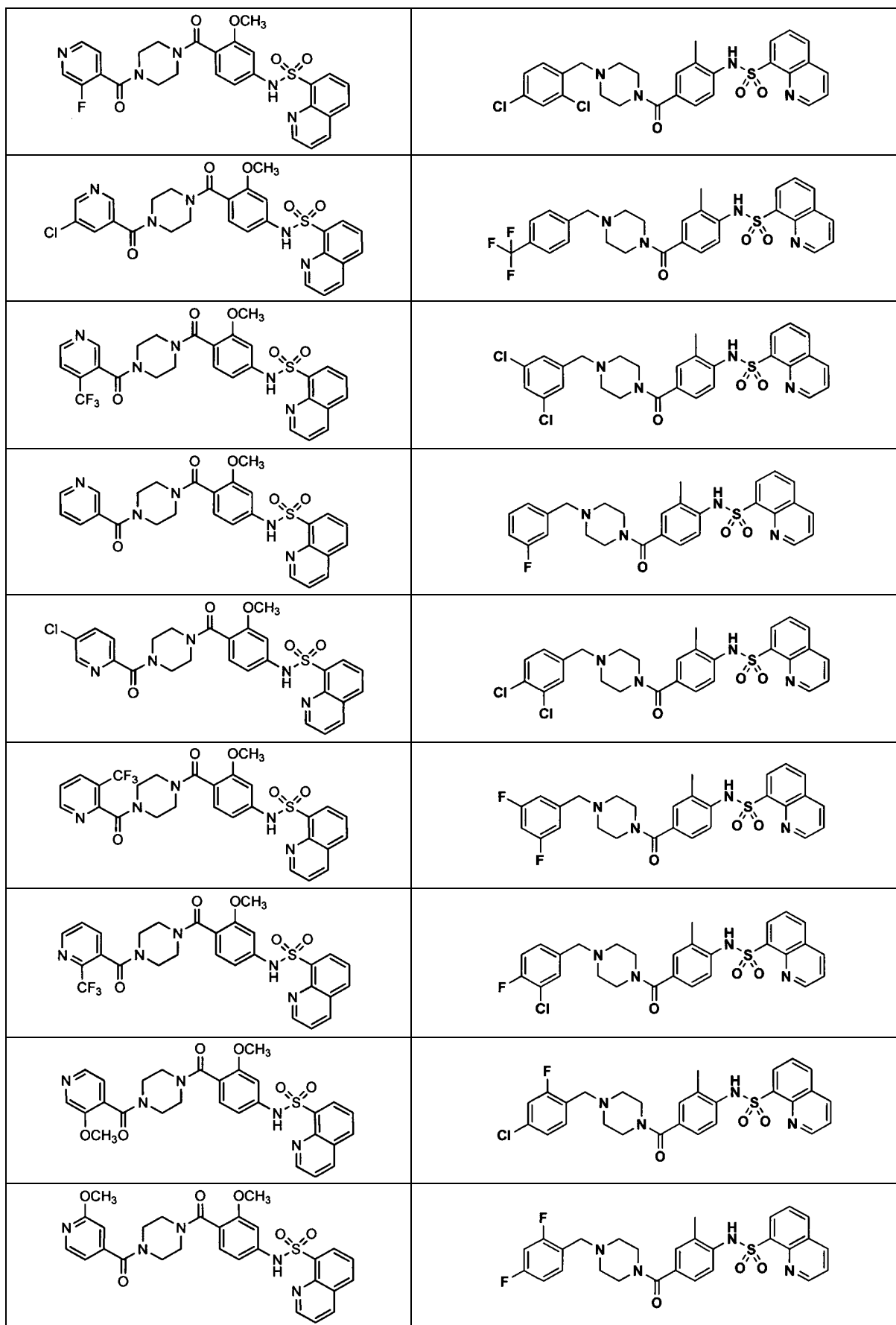


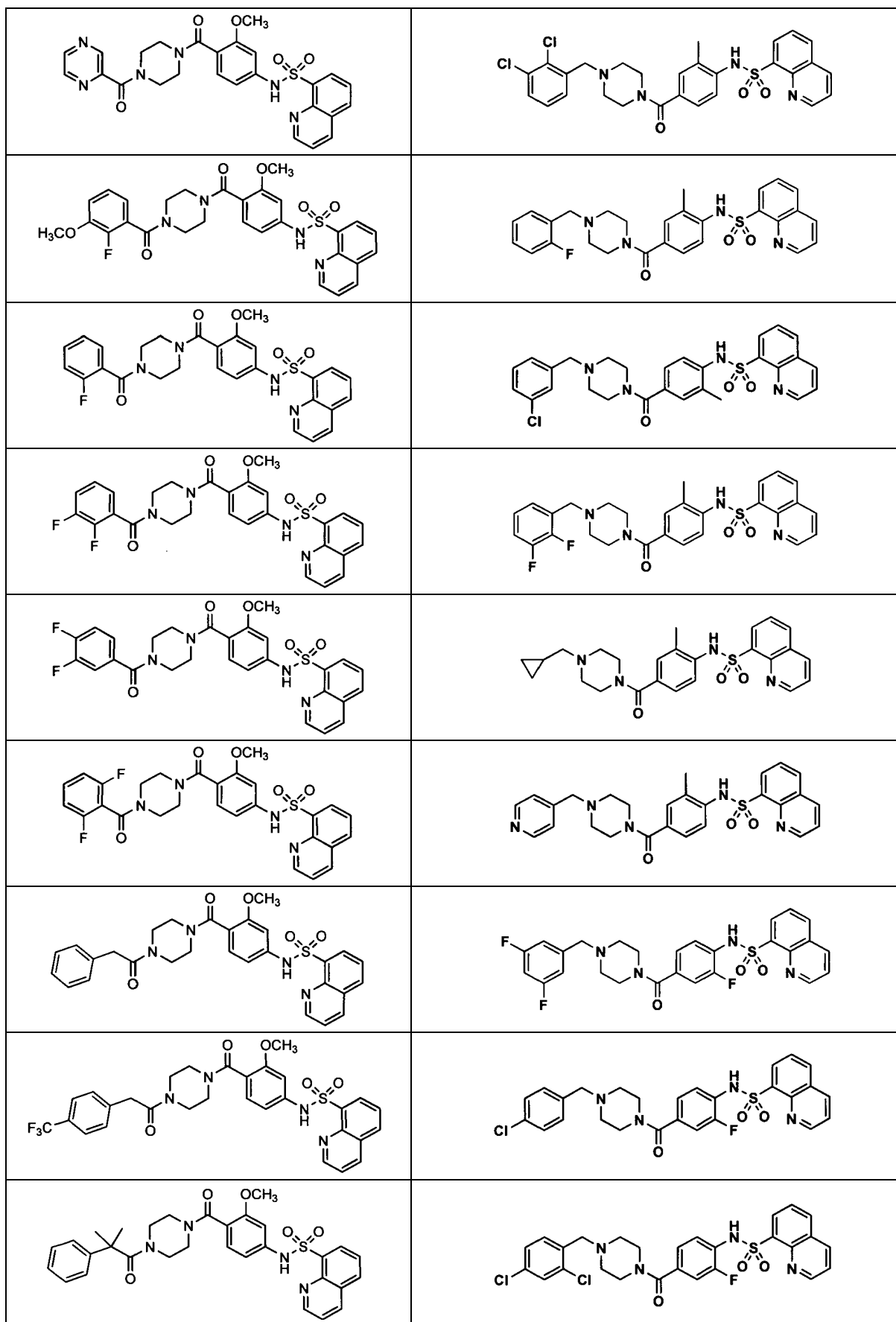


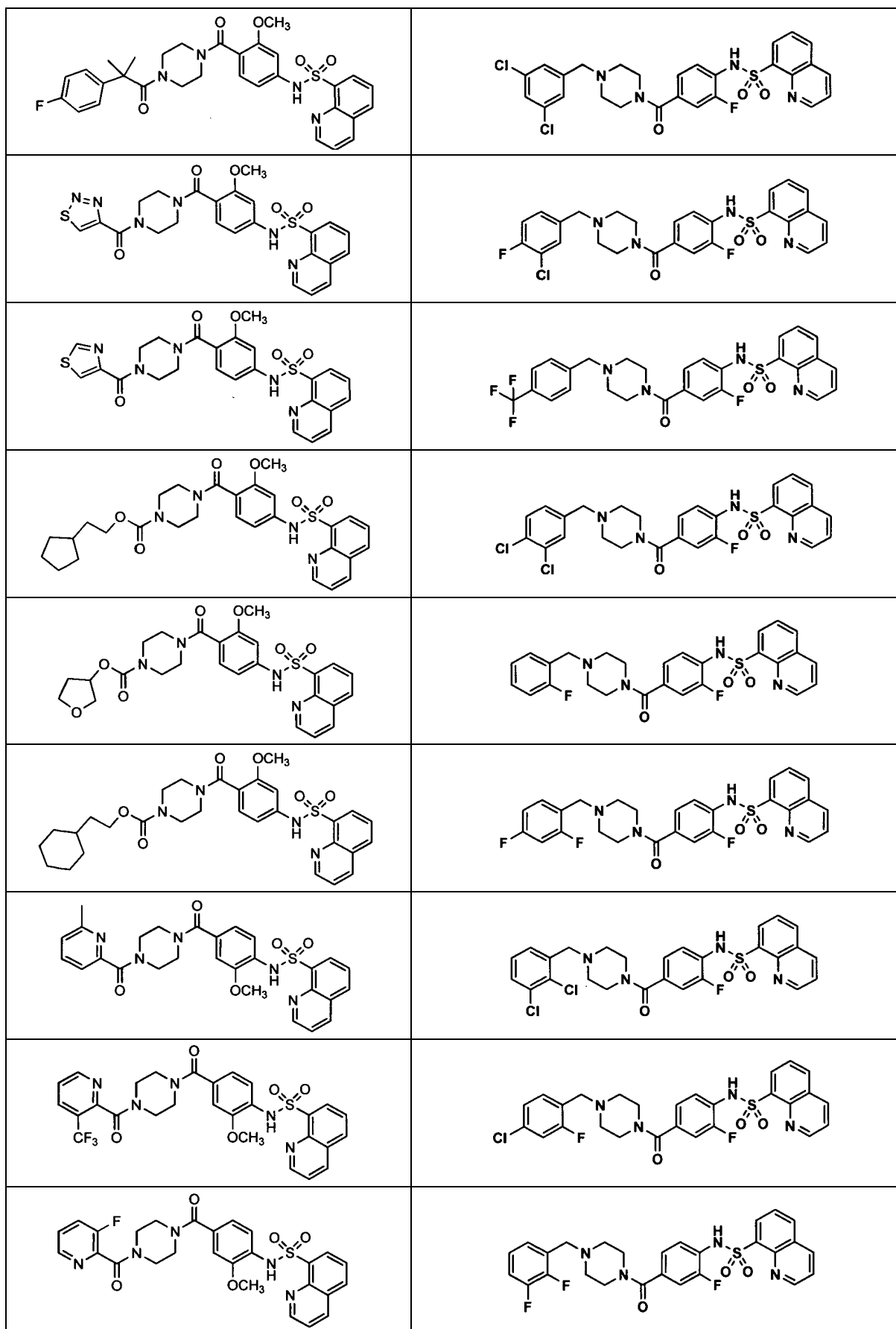


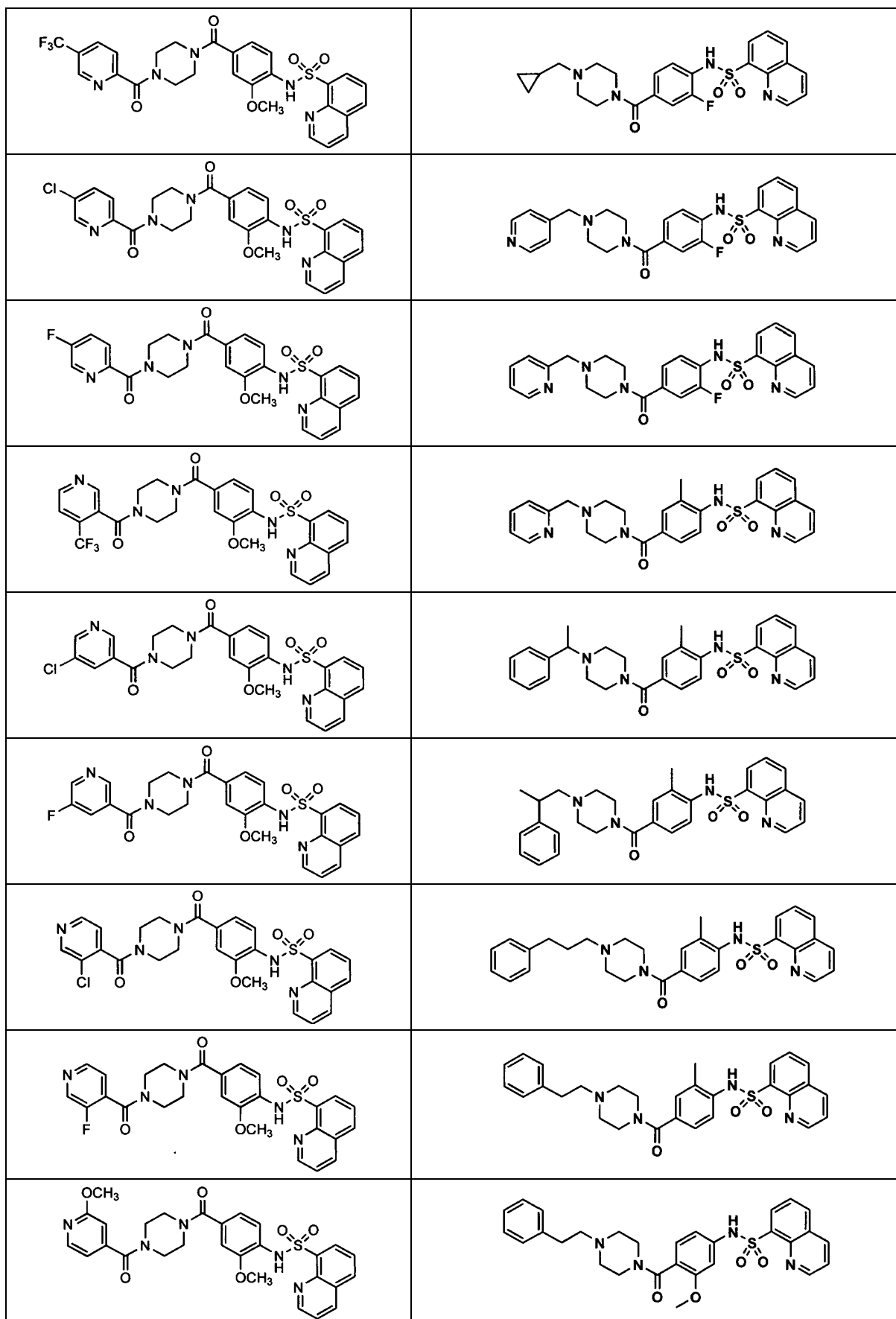


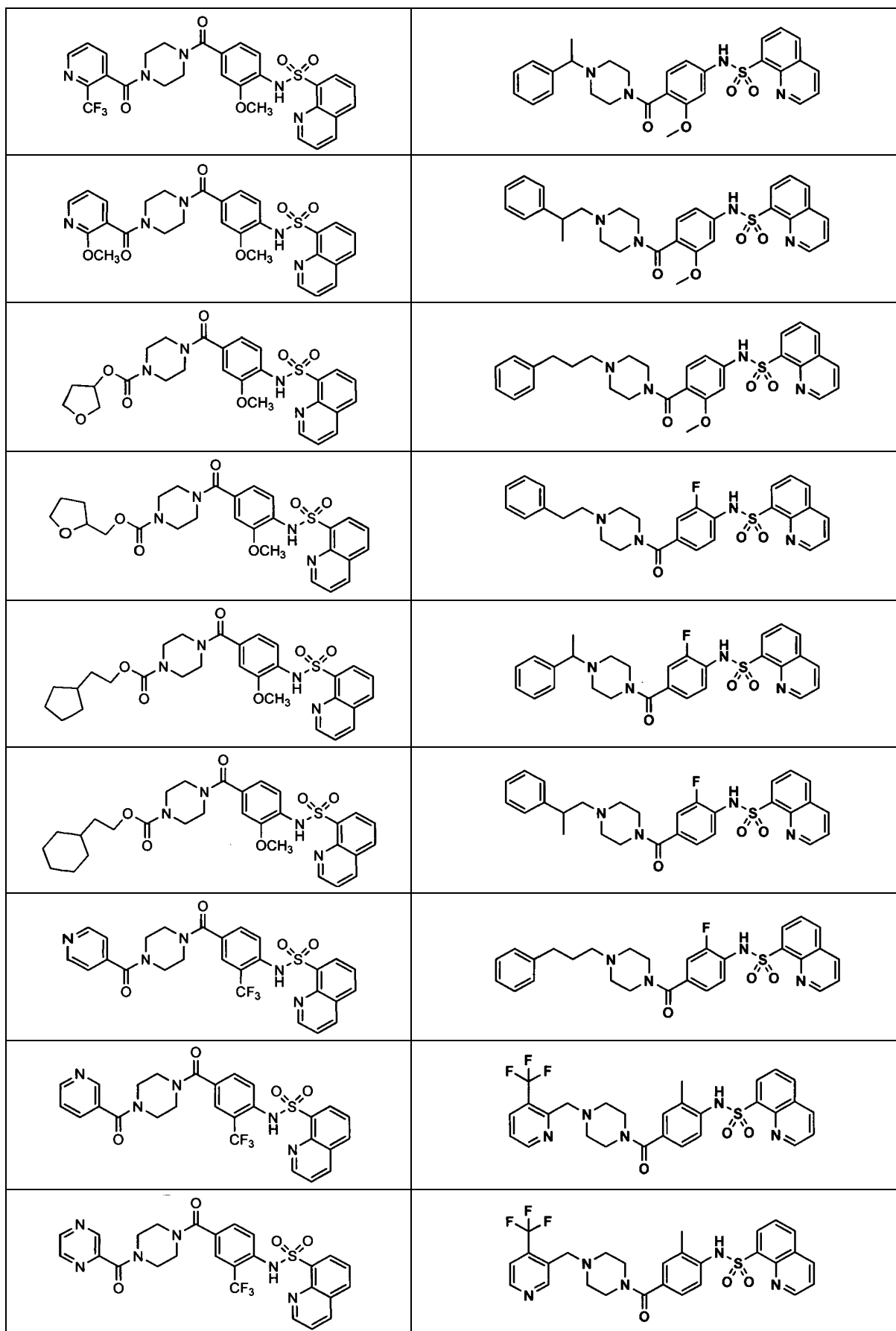


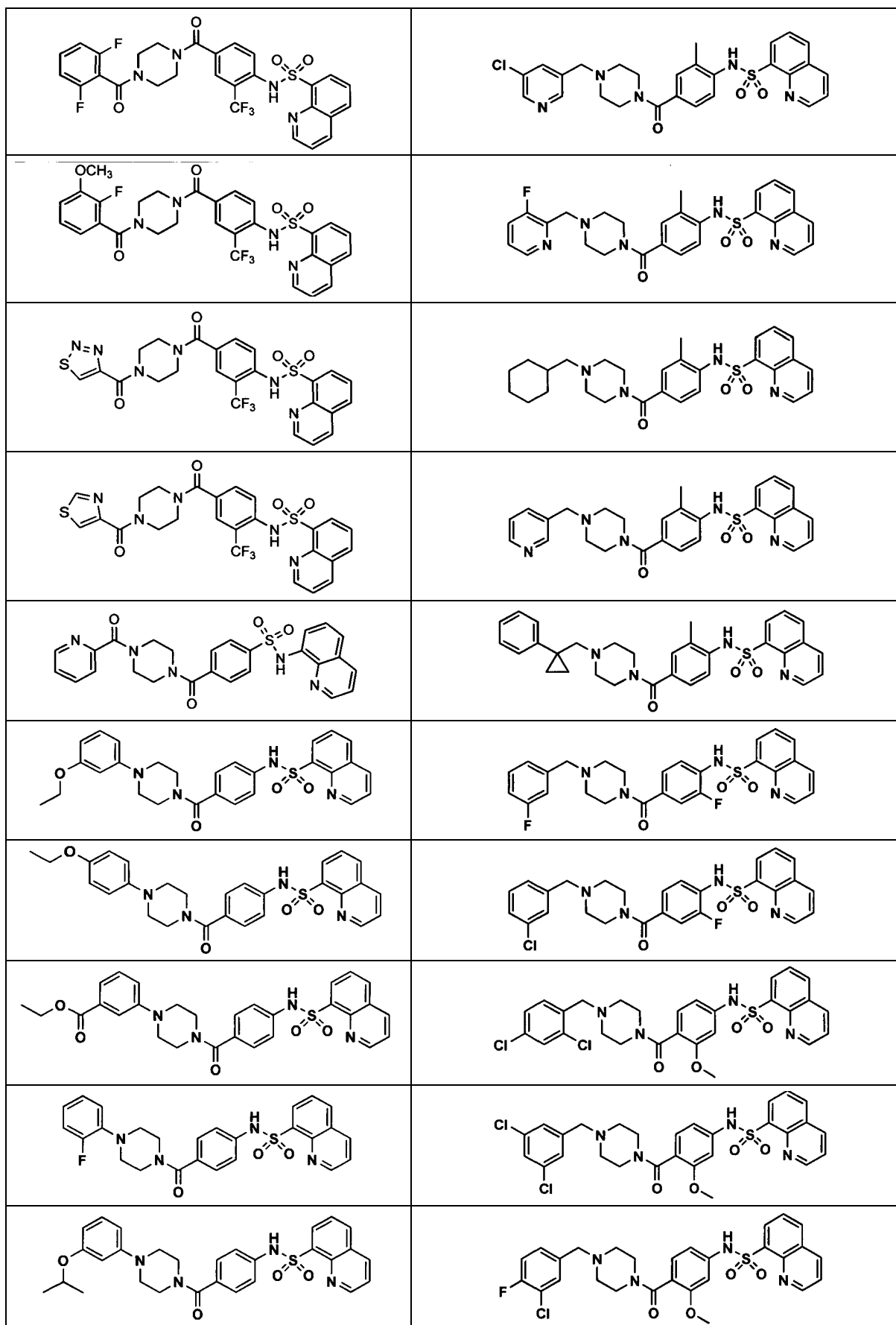


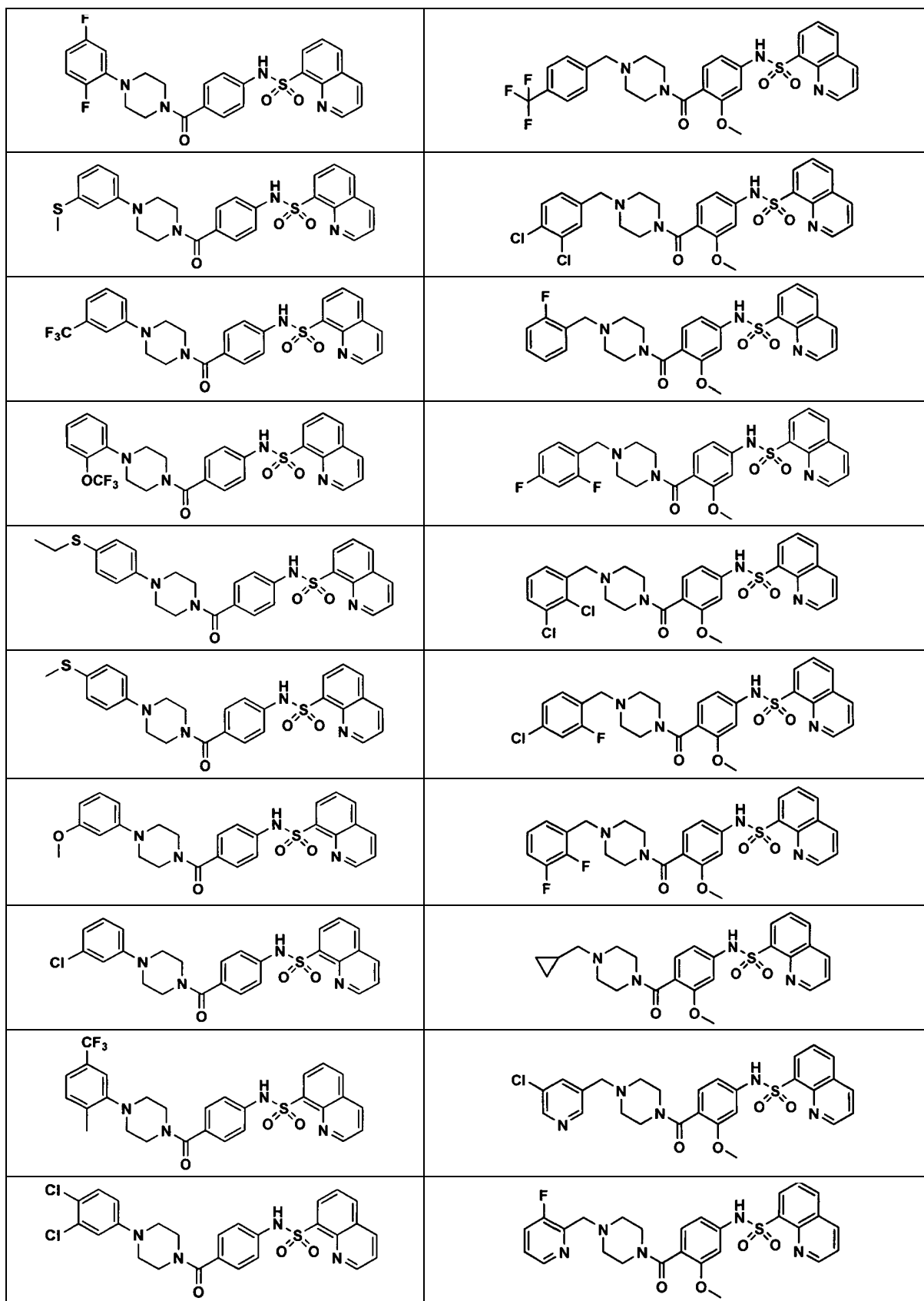


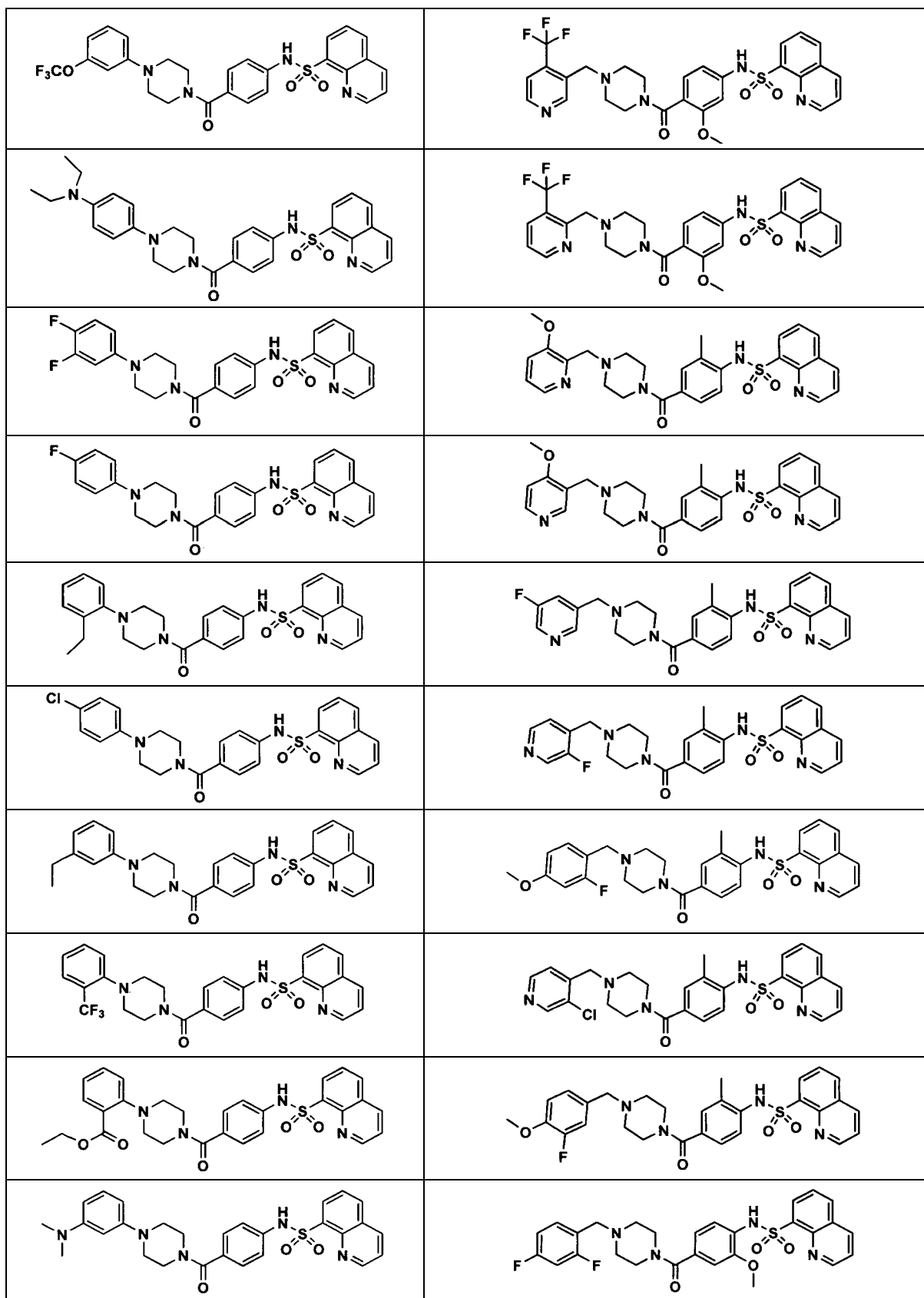


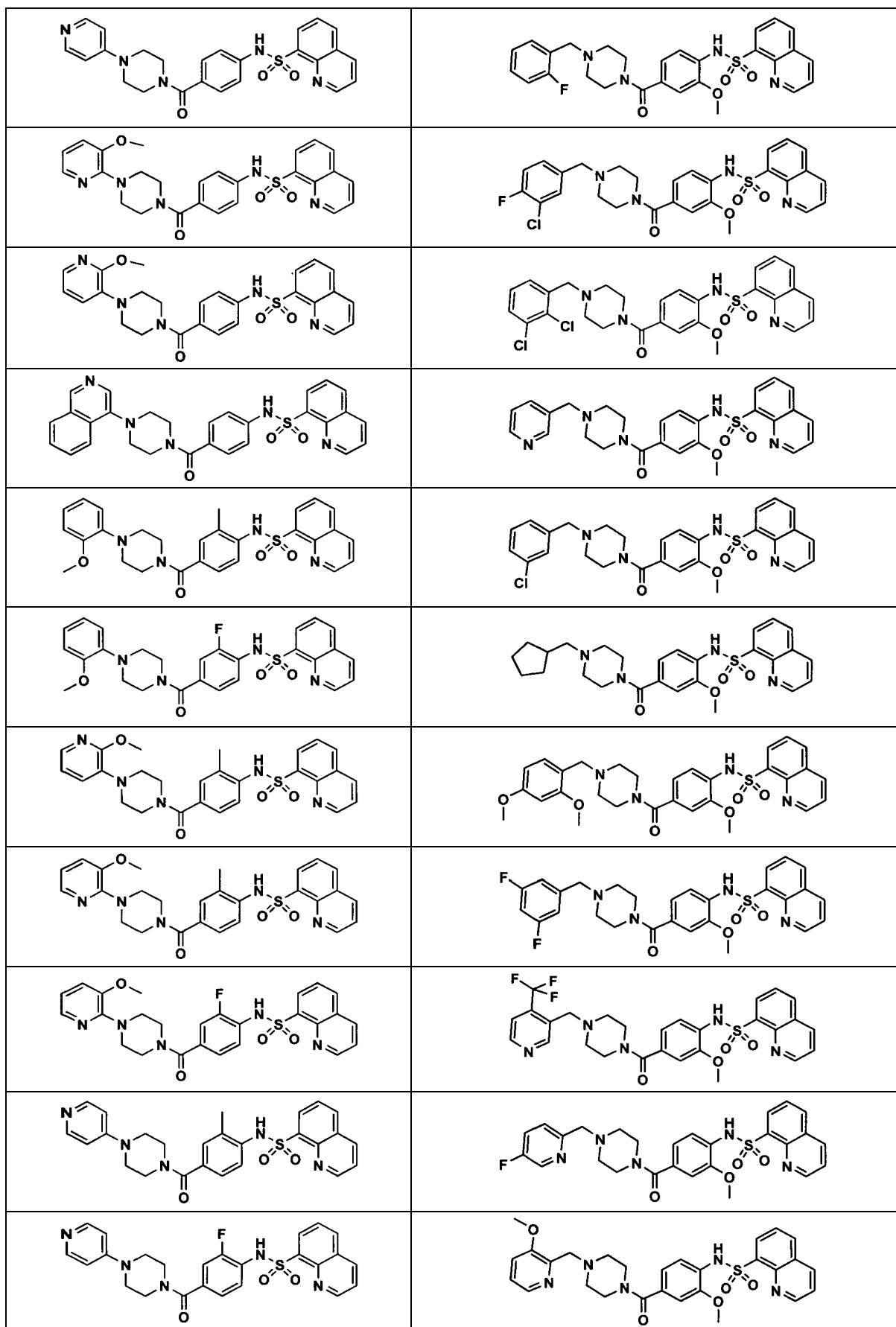


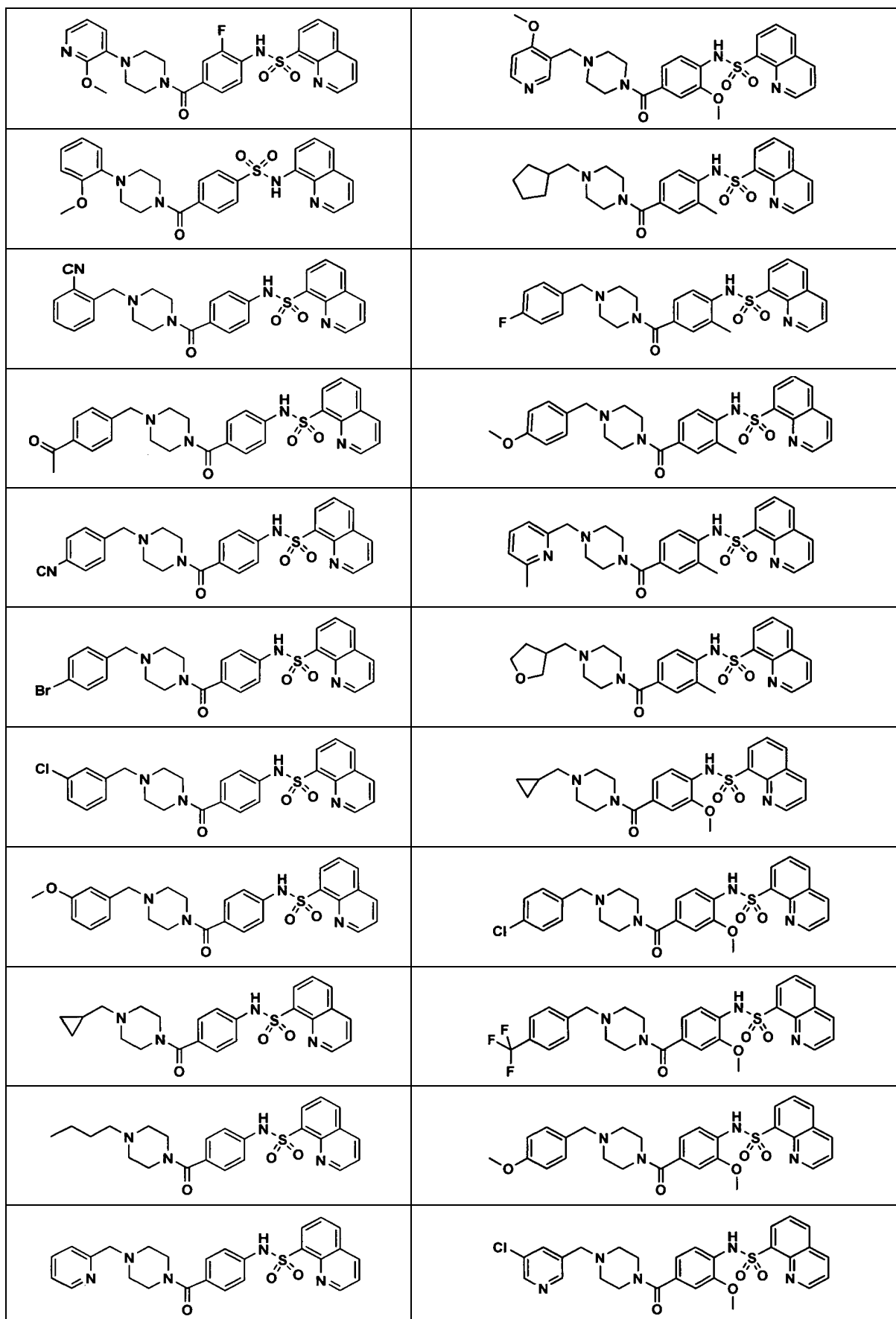


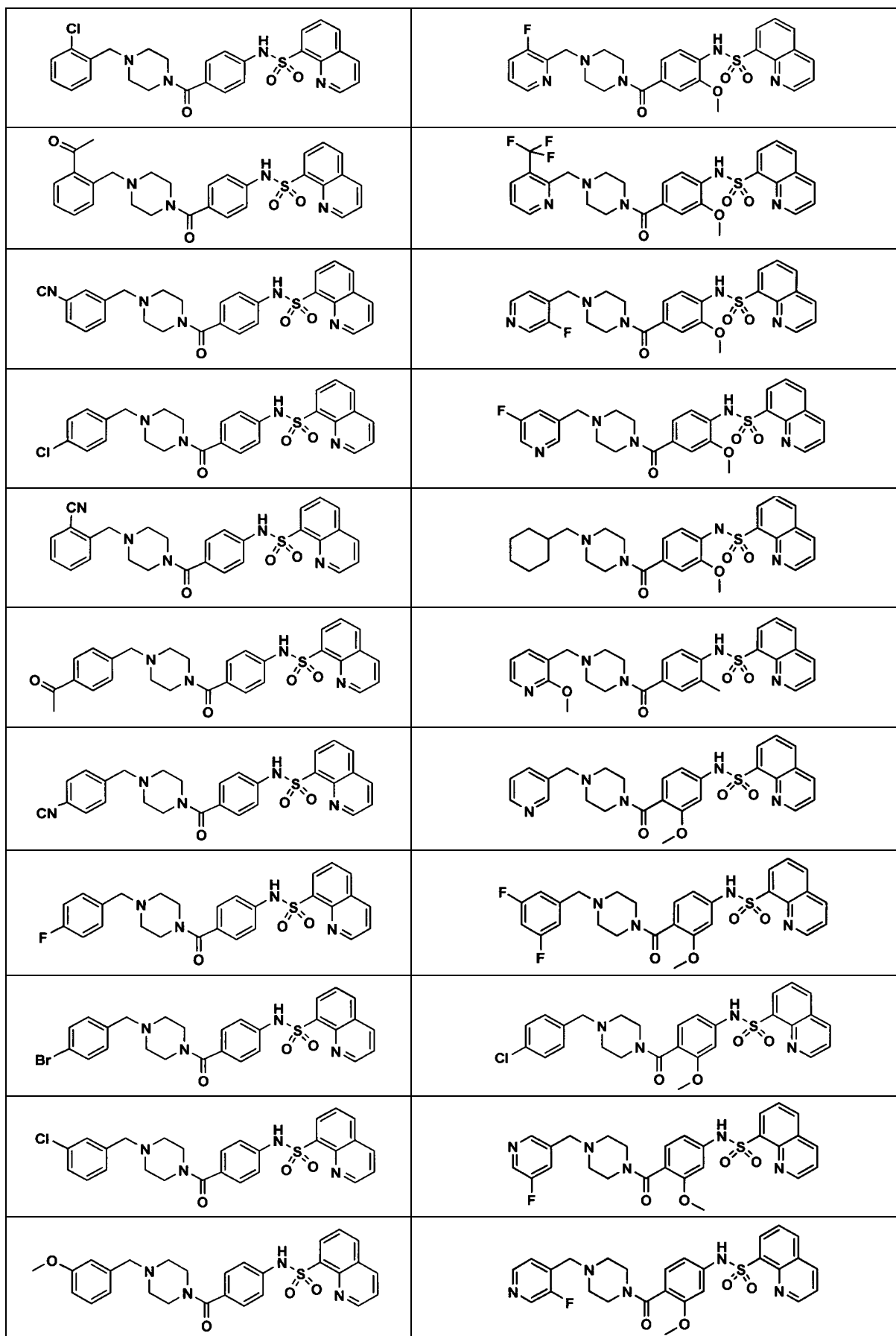


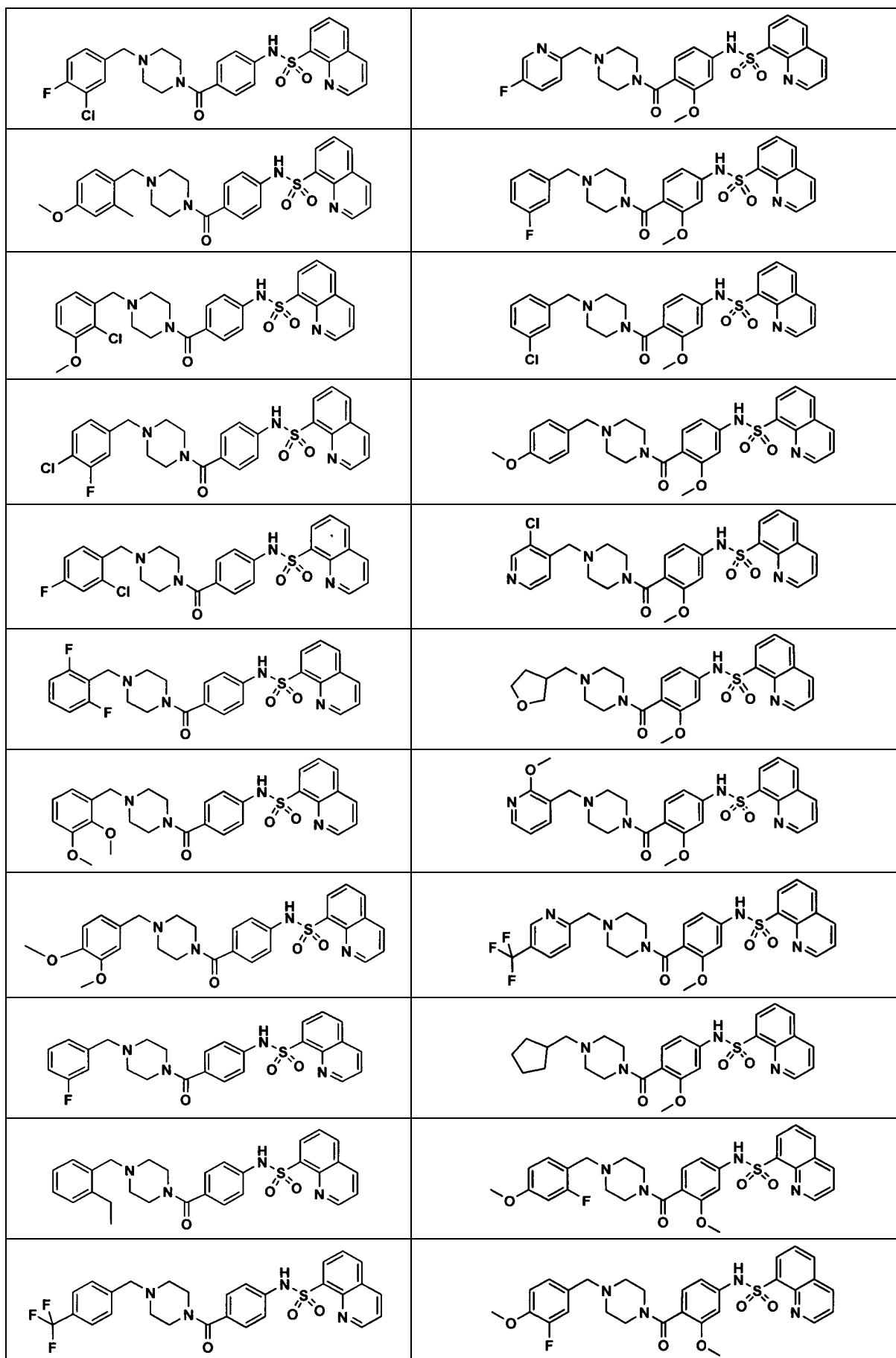


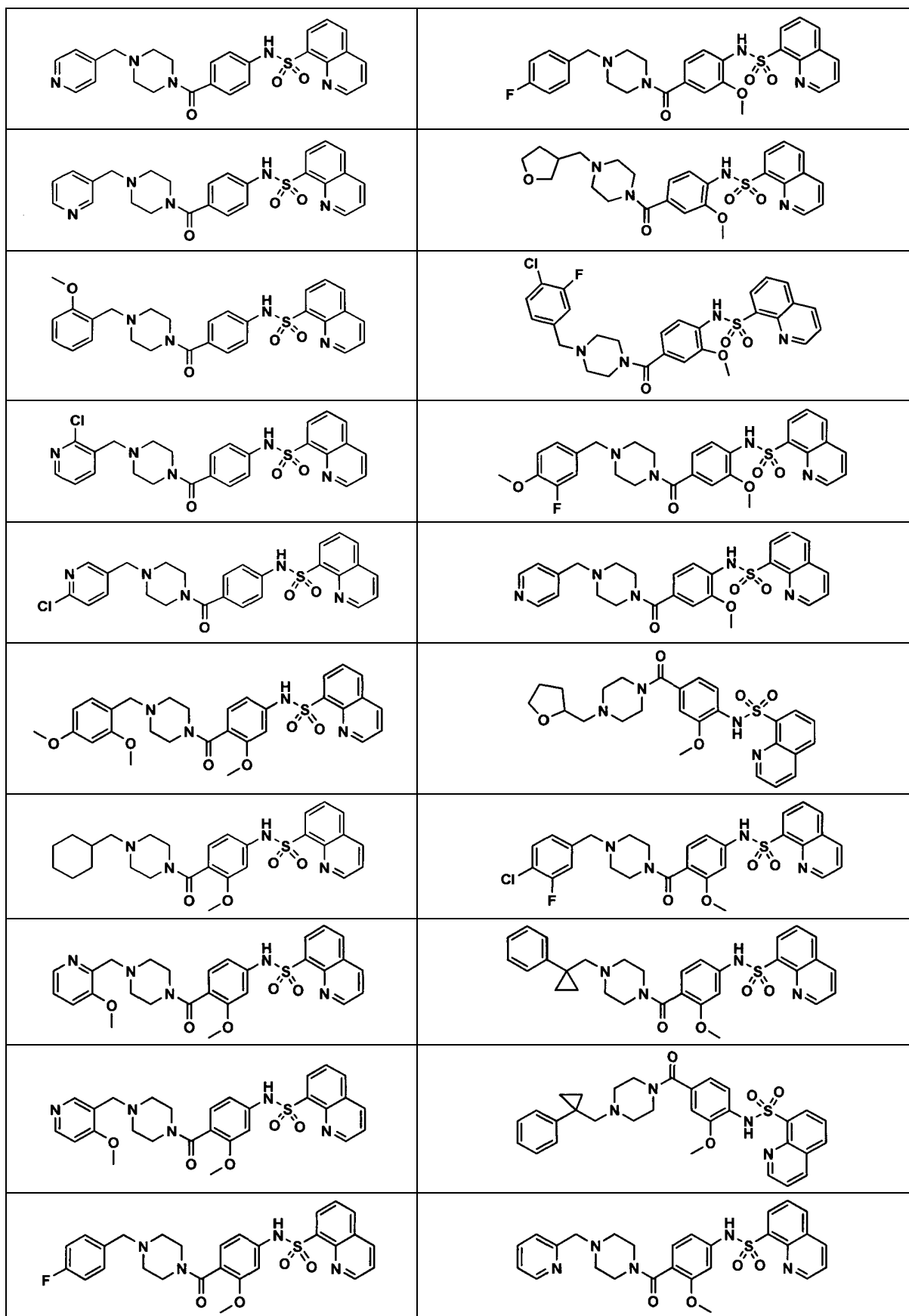


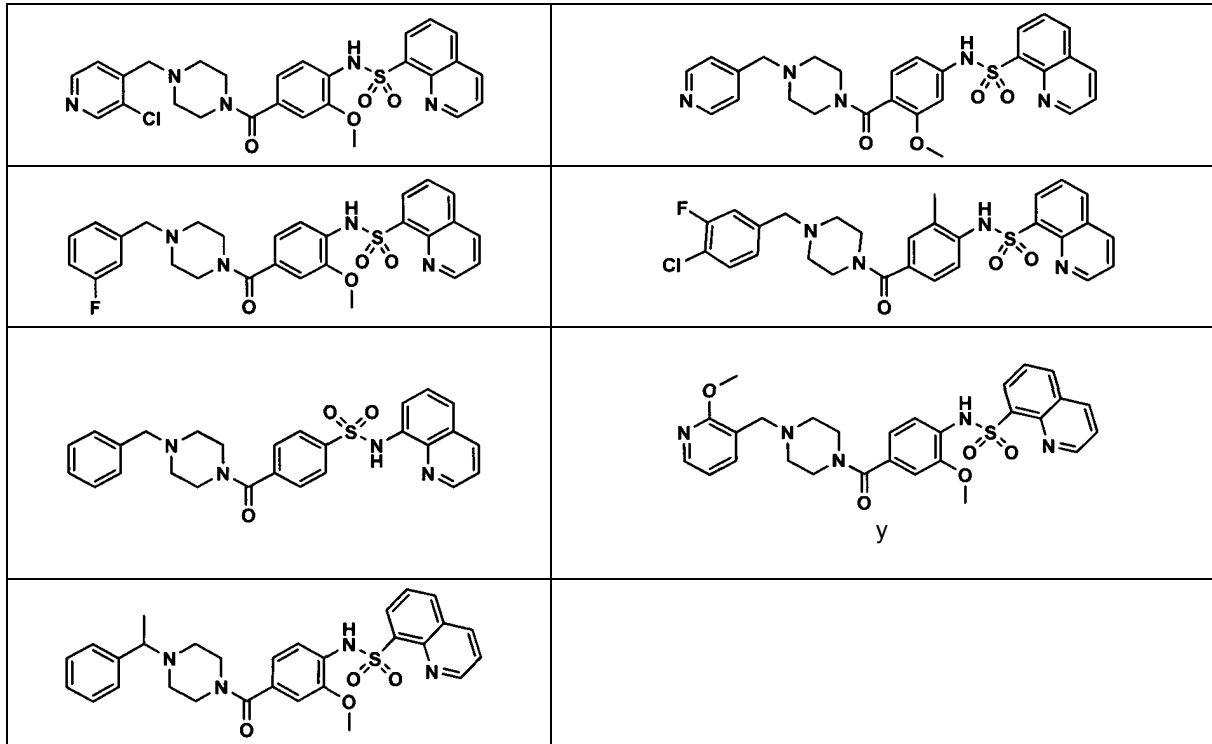






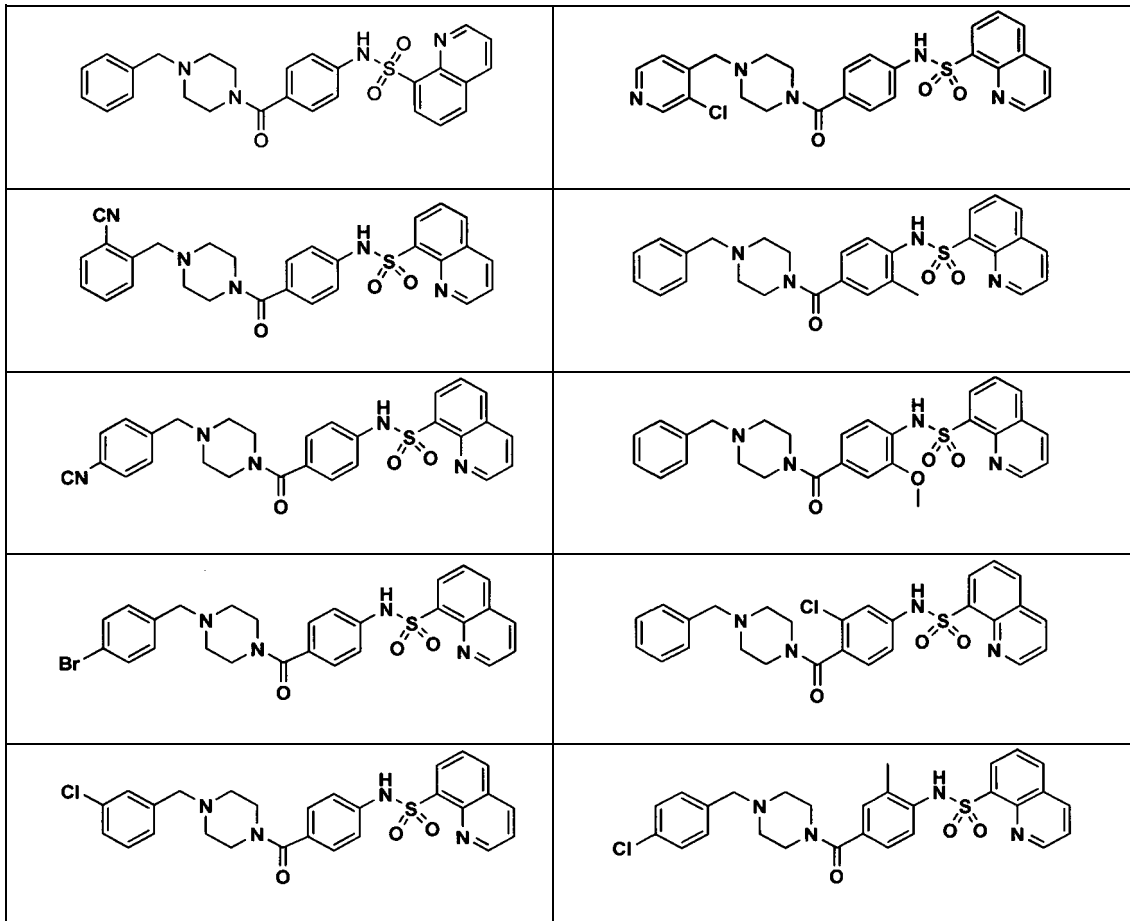


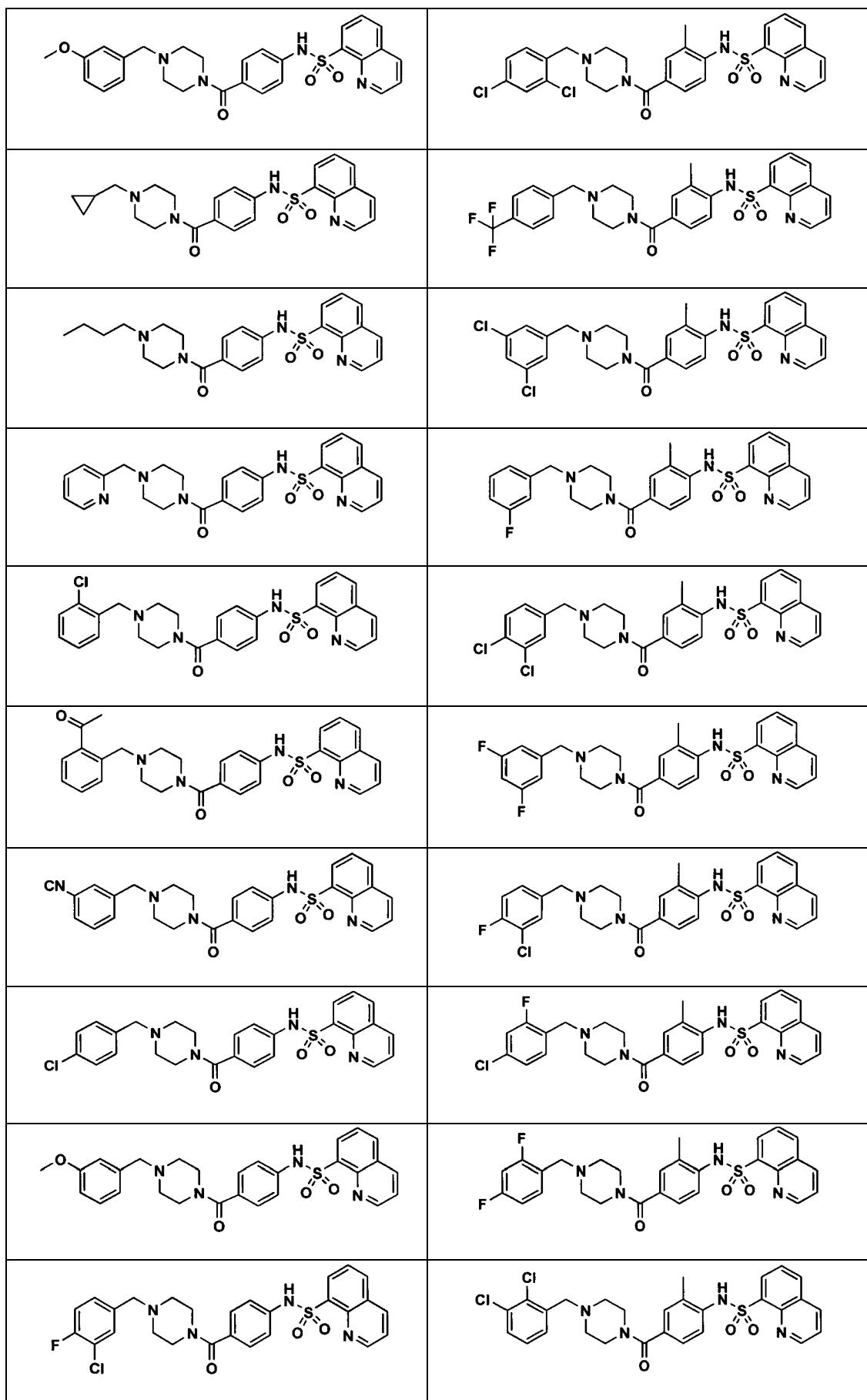


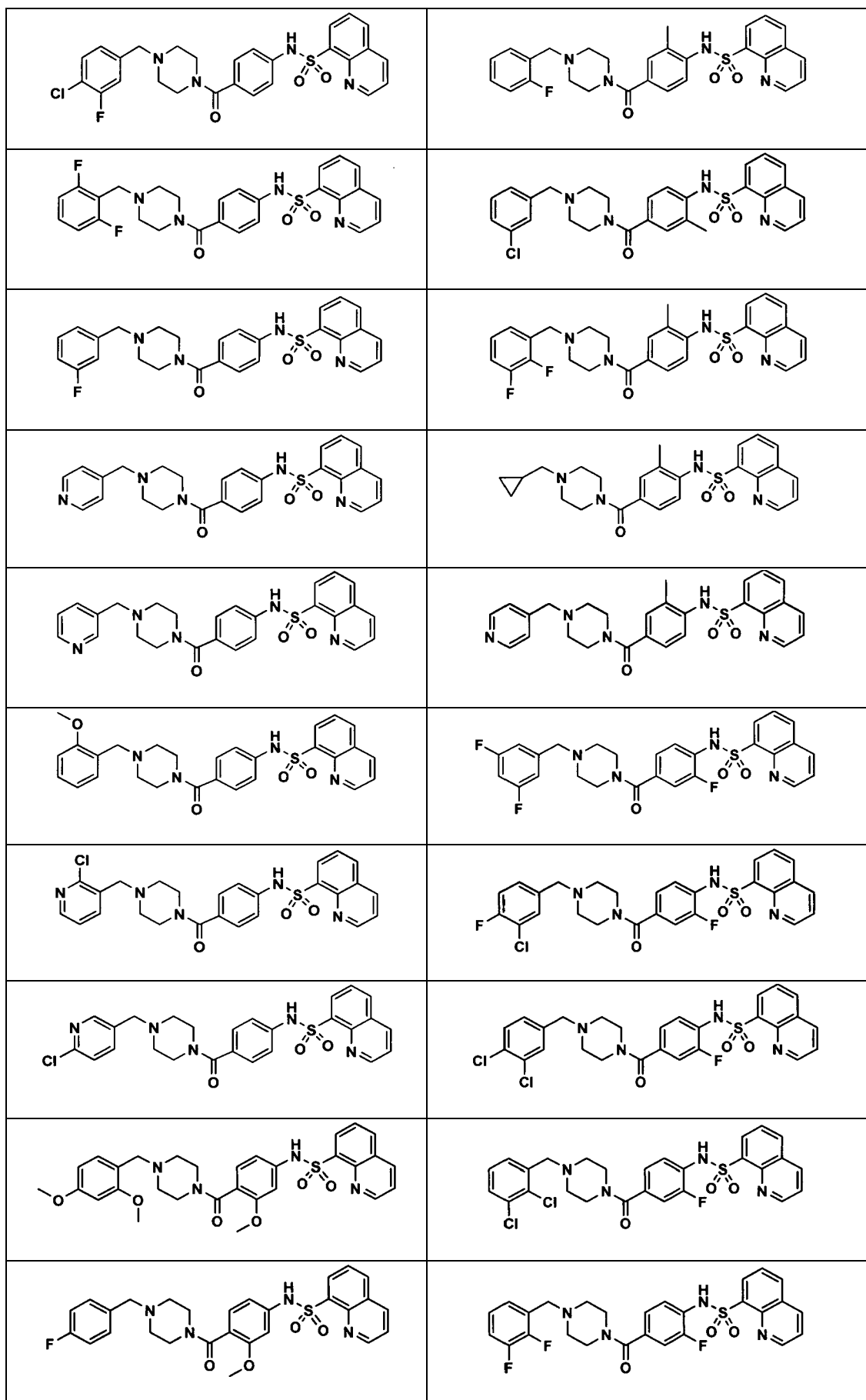


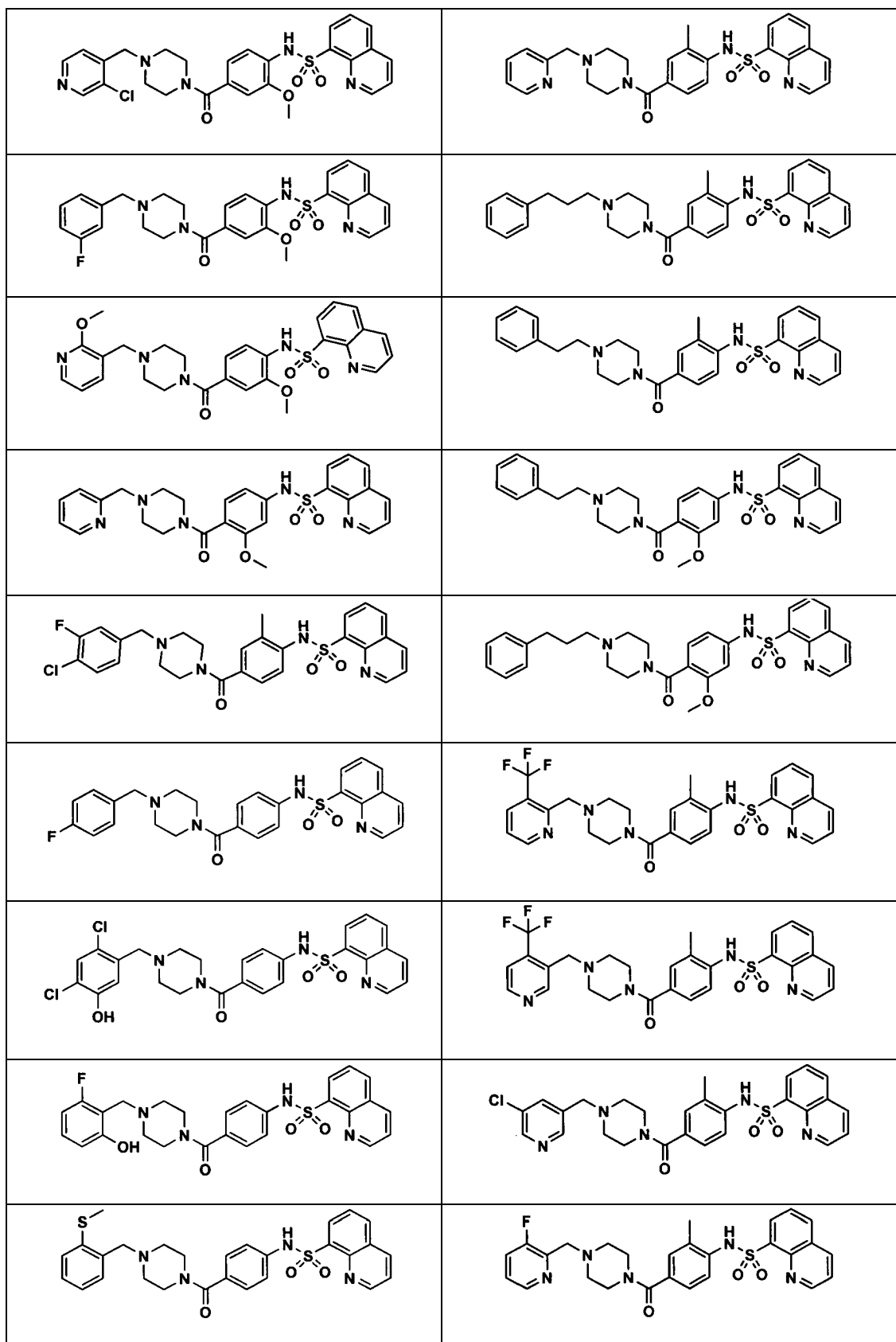
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

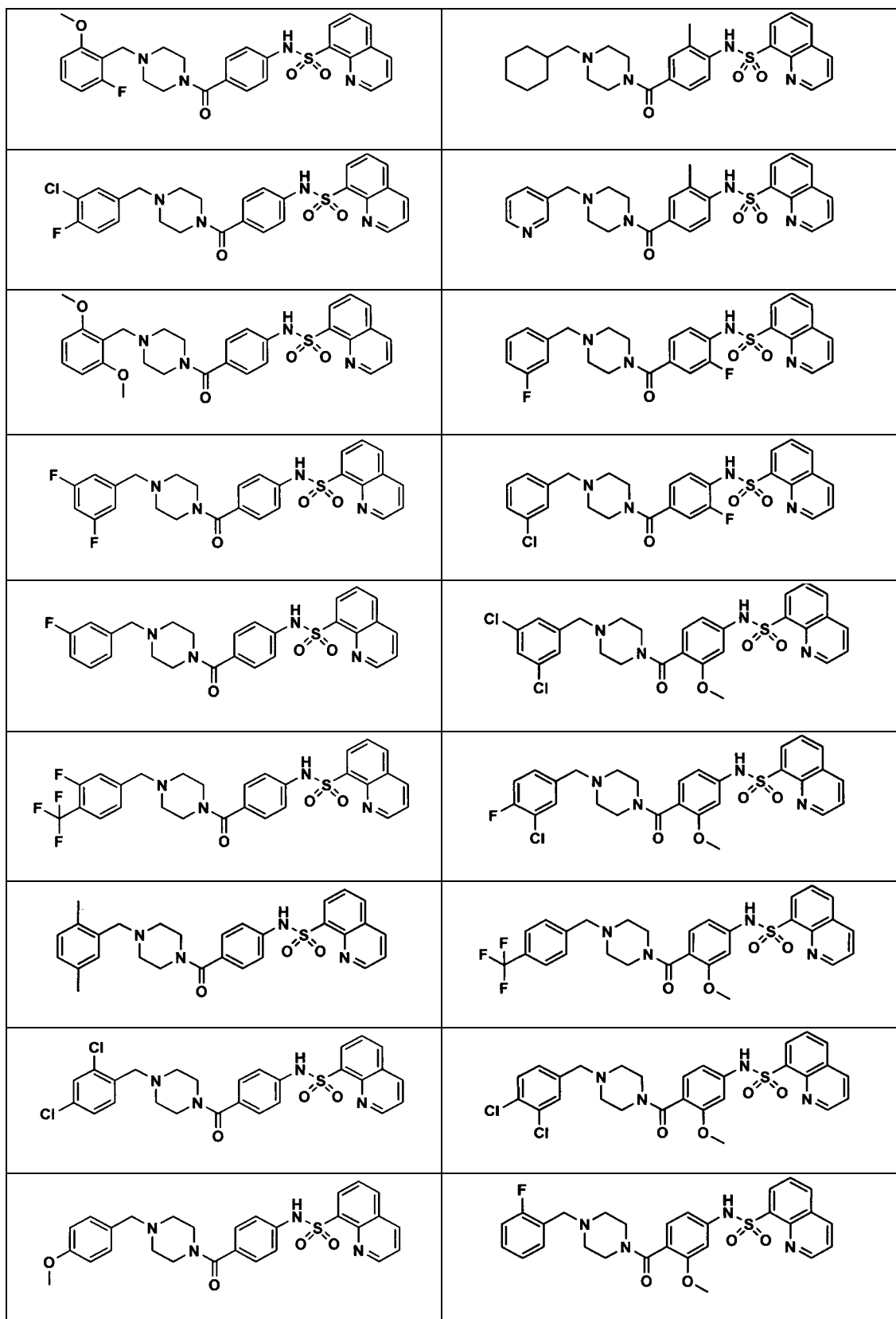
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

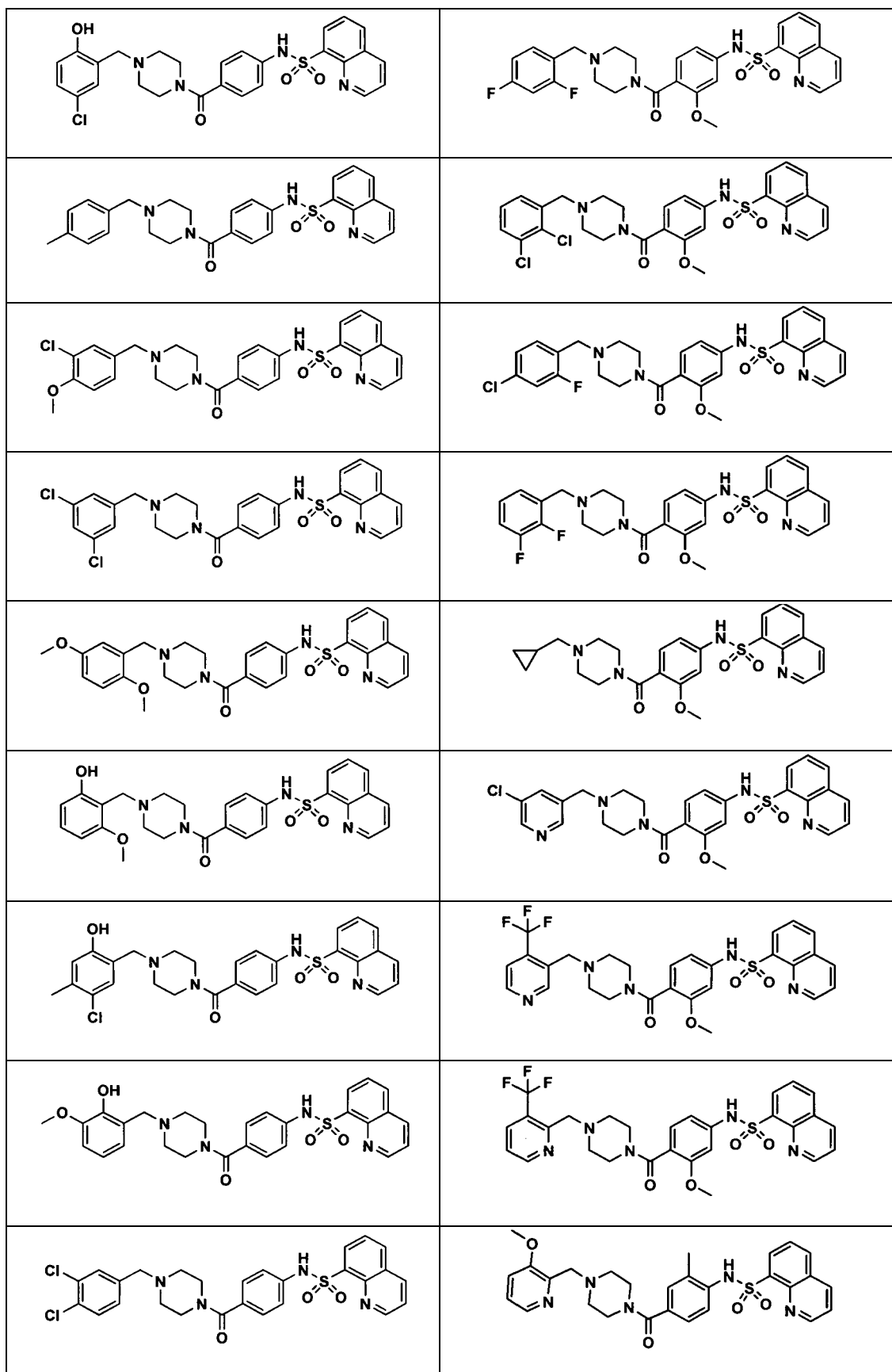


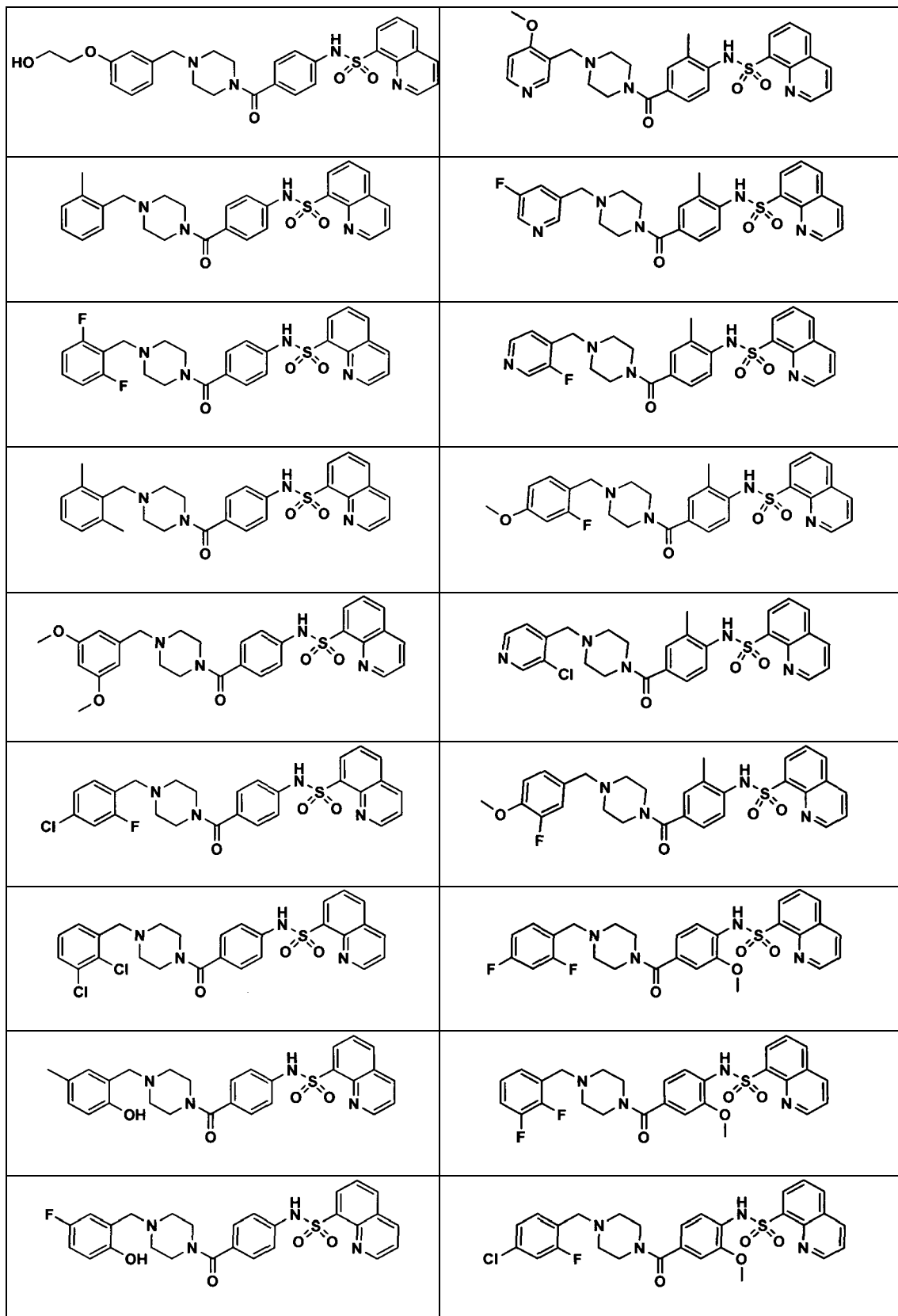


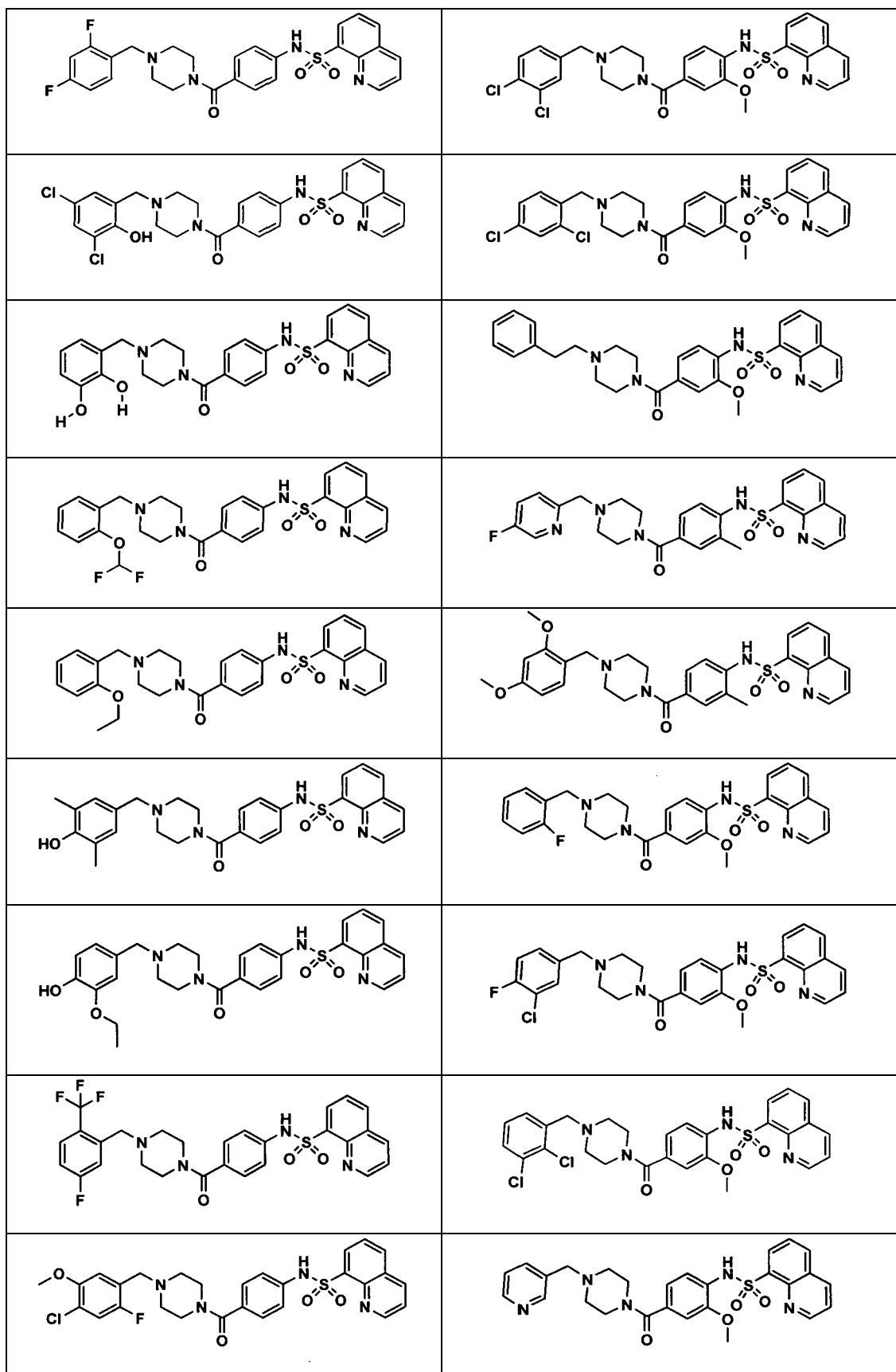


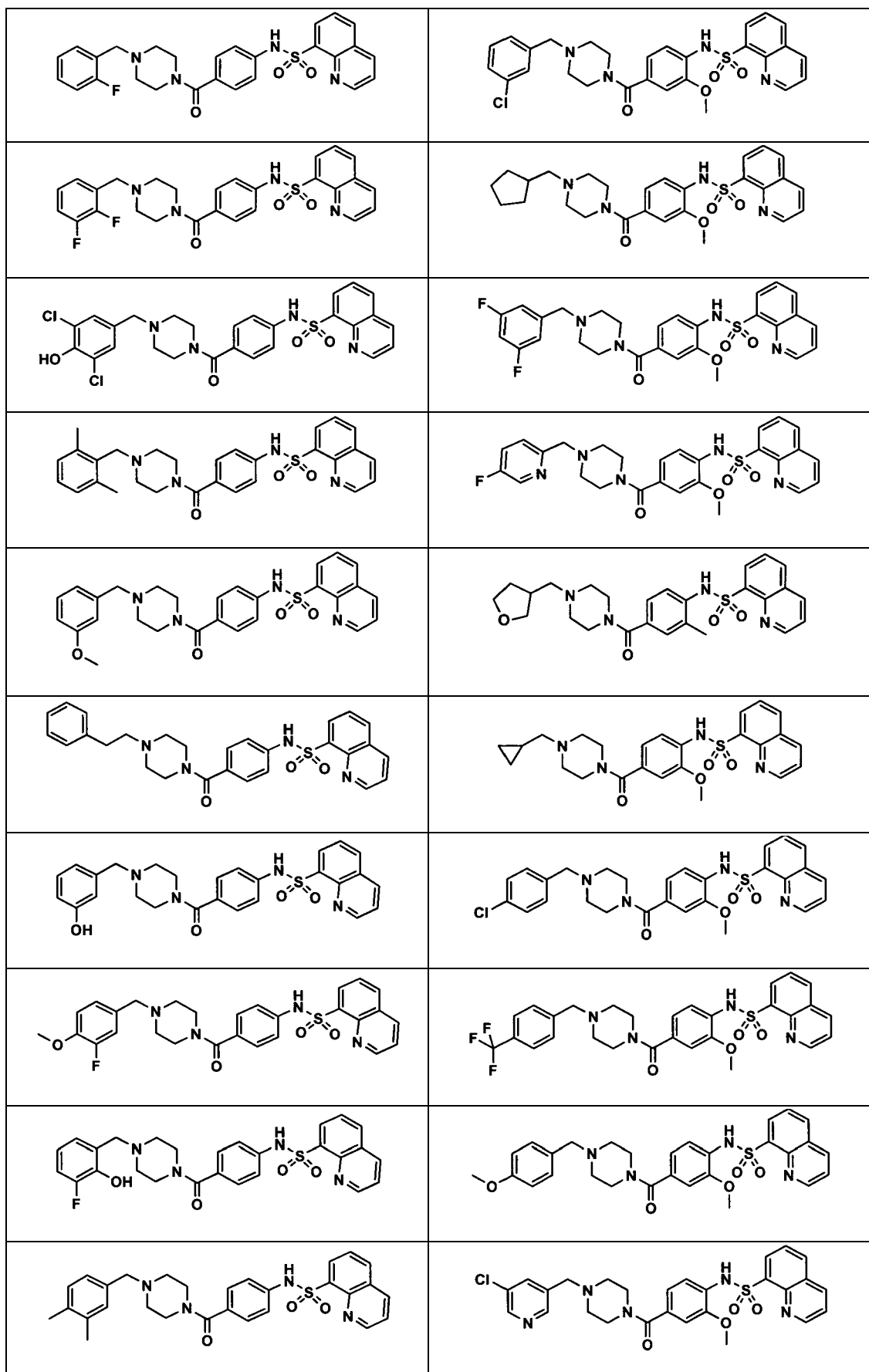


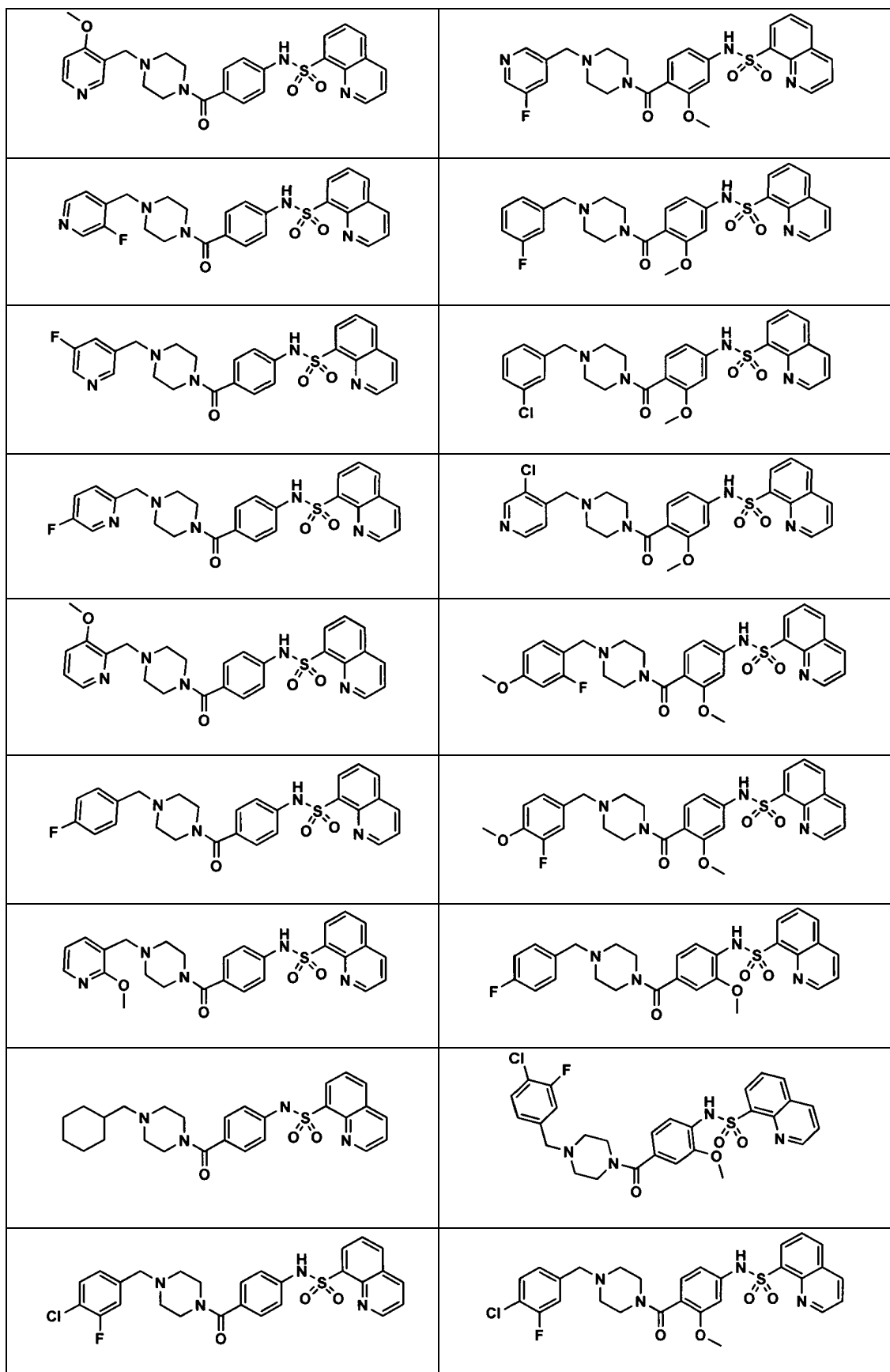


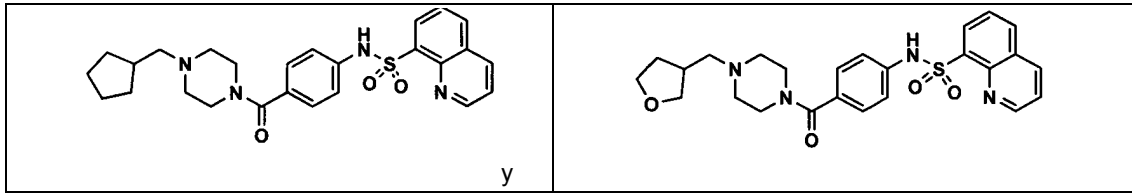






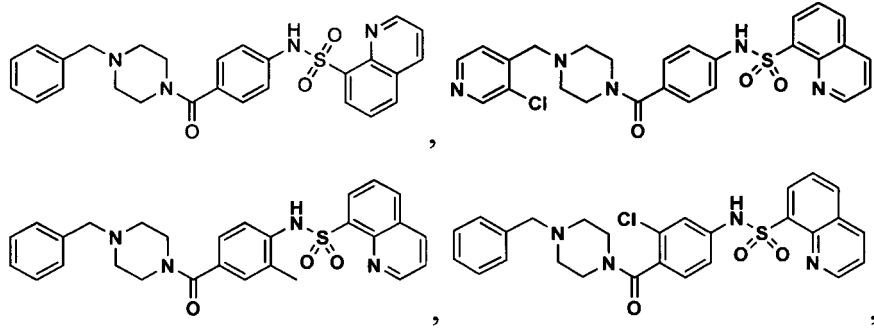


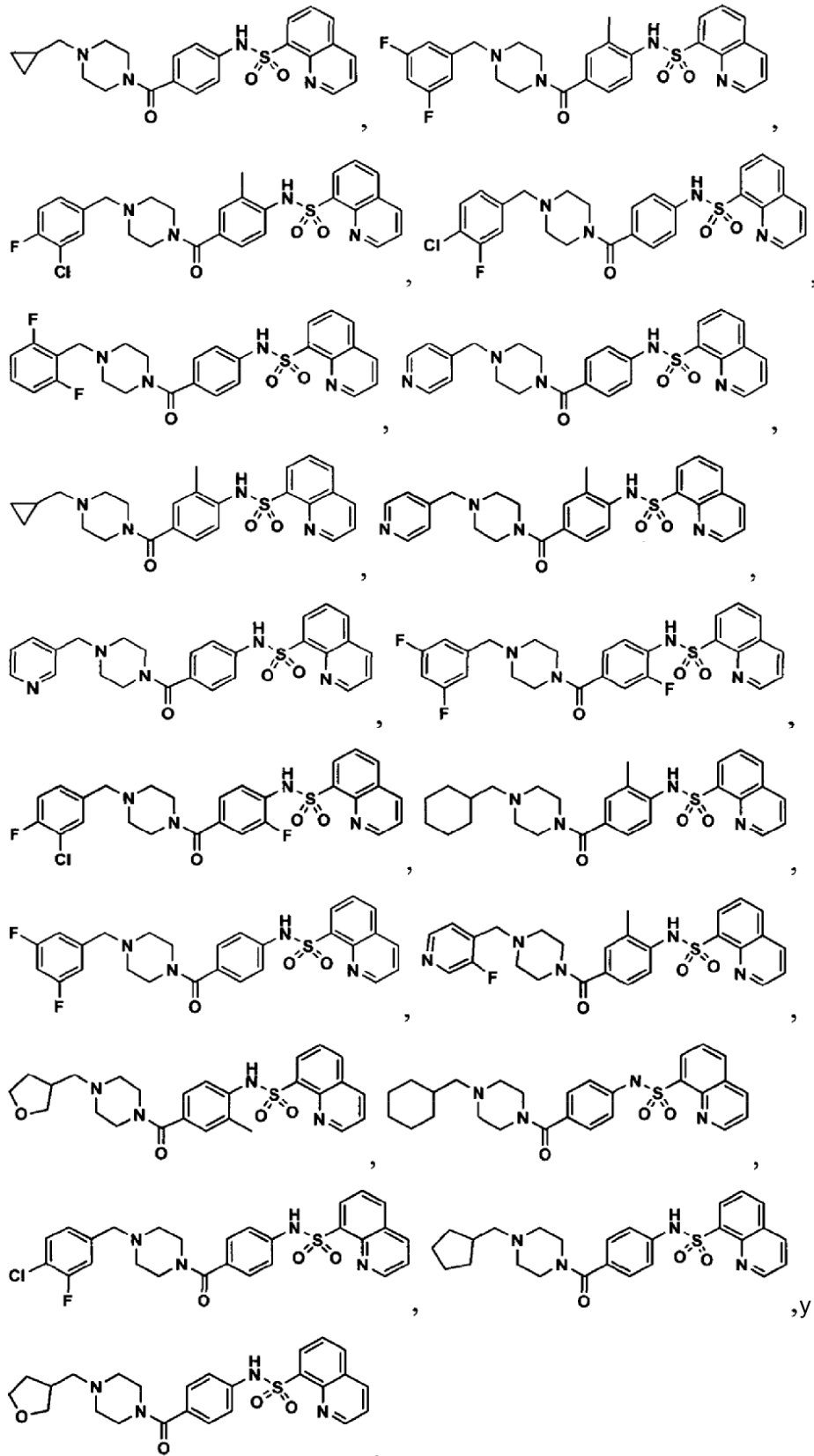




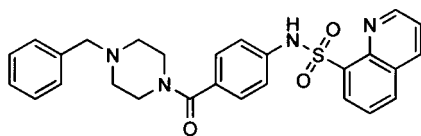
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

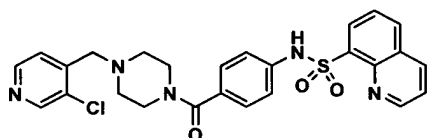




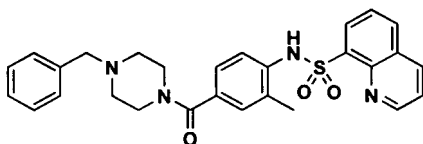
15. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



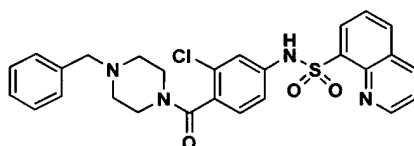
16. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



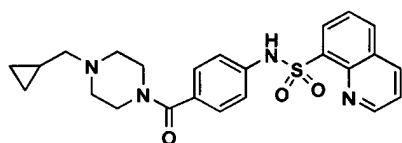
5 17. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



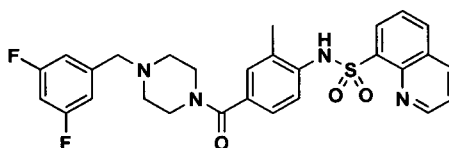
18. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



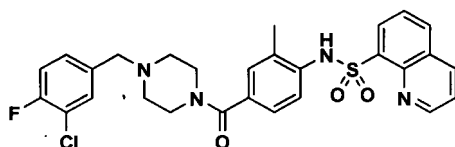
10 19. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



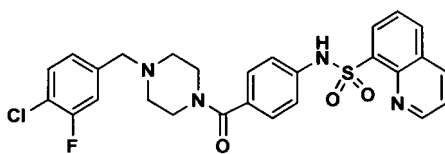
15 20. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



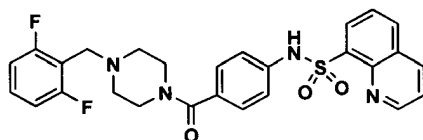
21. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



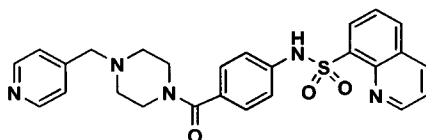
20 22. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



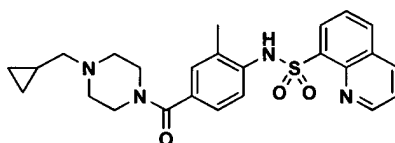
23. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



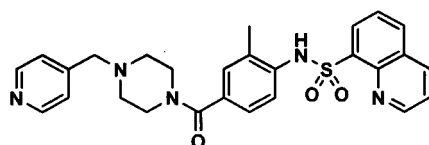
5 24. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



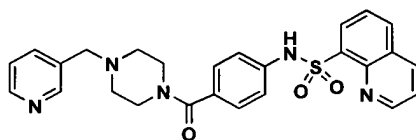
25. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



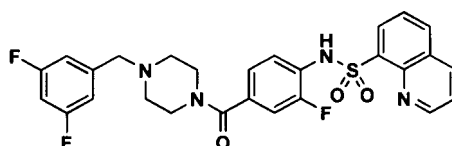
10 26. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



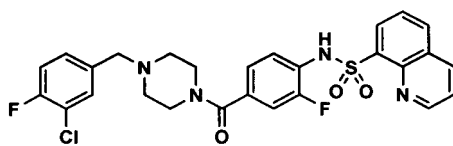
15 27. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



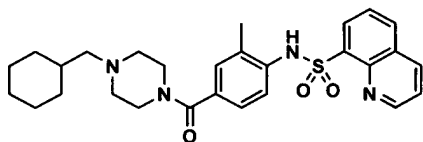
28. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



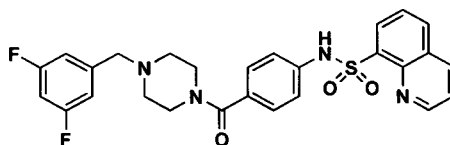
20 29. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



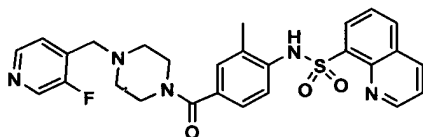
30. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



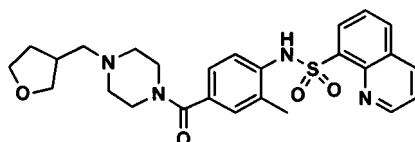
5 31. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



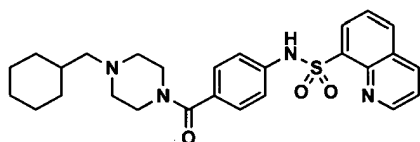
32. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la siguiente fórmula estructural:



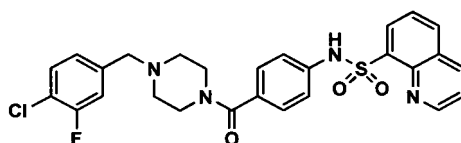
10 33. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



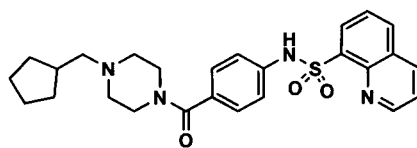
15 34. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



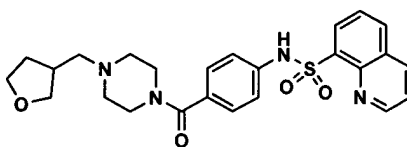
35. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



20 36. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



37. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la siguiente fórmula estructural:



- 5 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
39. El compuesto o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 para su uso como medicamento.
- 10 40. El compuesto o composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38 para su uso en el tratamiento de cáncer asociado a la actividad de PKM2 en un sujeto que lo necesita.

Figura 1

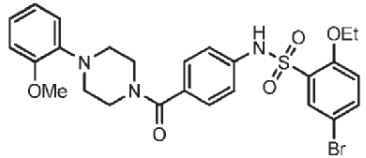
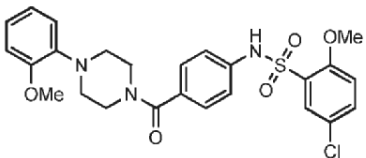
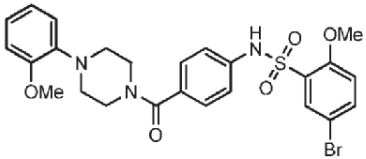
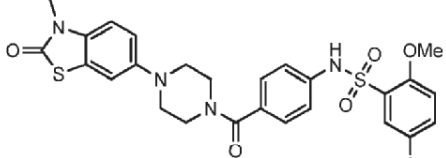
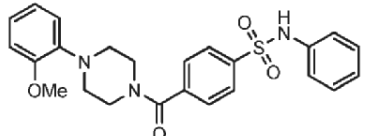
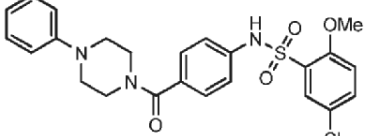
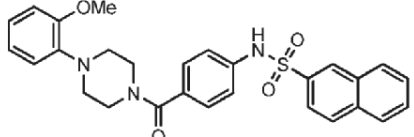
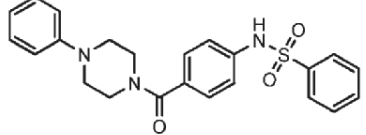
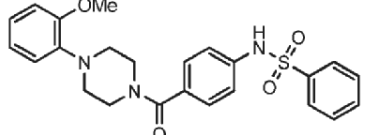
Compuesto	AC ₅₀
	C
	B
	B
	C
	C
	A
	C
	C
	B

Figura 1

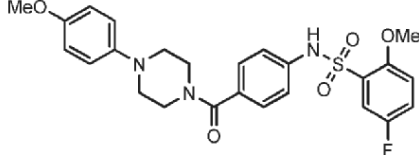
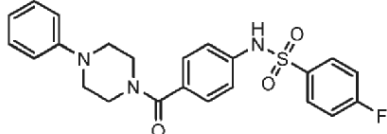
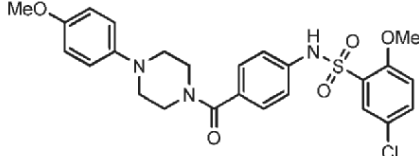
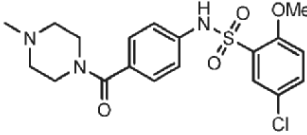
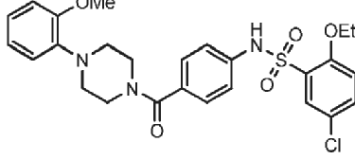
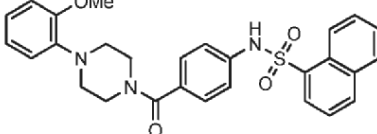
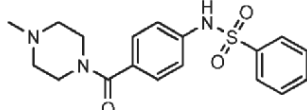
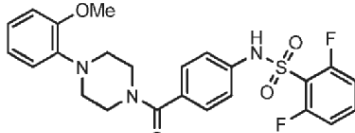
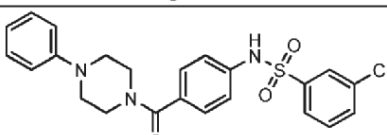
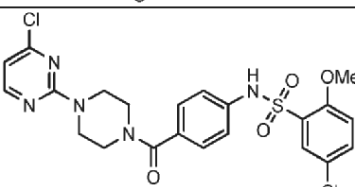
Compuesto	AC ₅₀
	B
	C
	B
	B
	B
	A
	C
	C
	C
	C

Figura 1

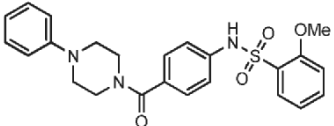
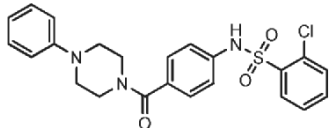
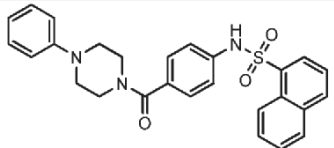
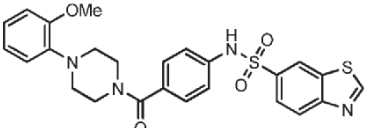
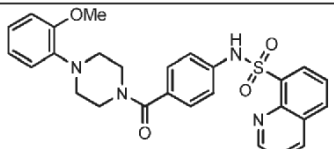
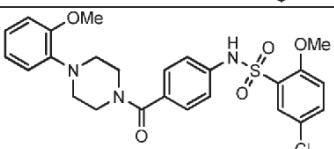
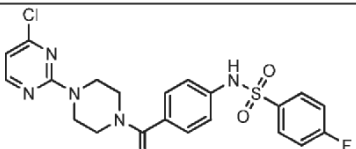
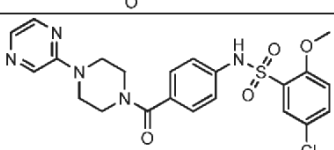
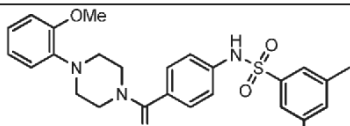
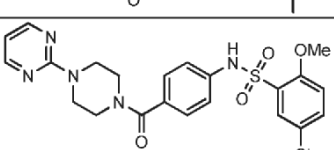
Compuesto	AC ₅₀
	C
	C
	B
	C
	A
	B
	C
	C
	A
	C

Figura 1

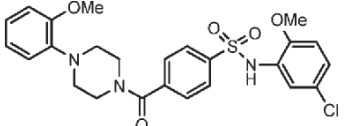
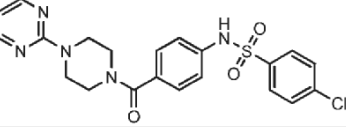
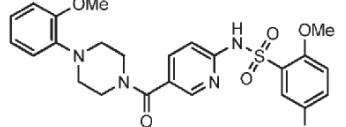
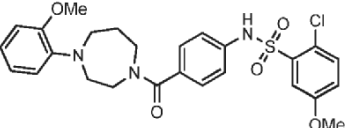
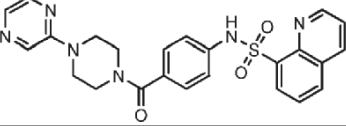
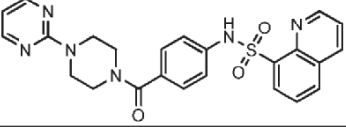
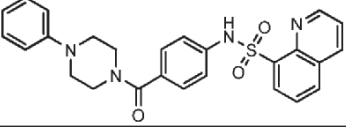
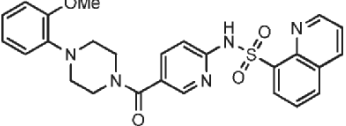
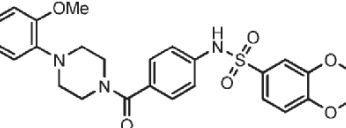
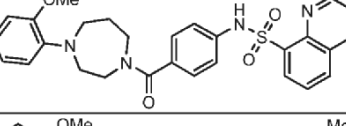
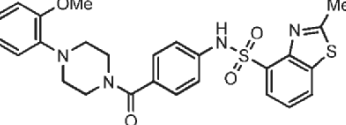
Compuesto	AC ₅₀
	B
	C
	C
	B
	B
	C
	A
	C
	C
	A
	C

Figura 1

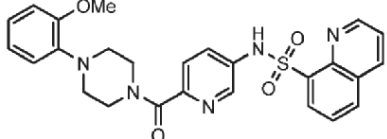
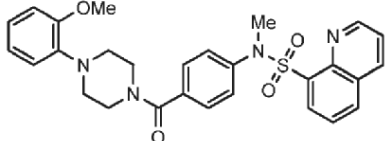
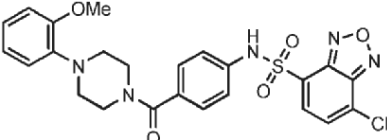
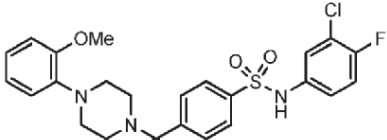
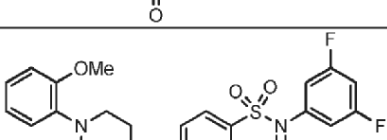
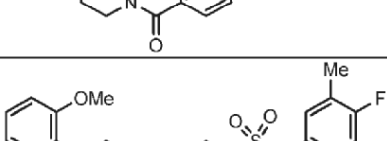
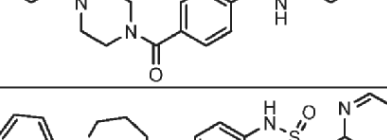
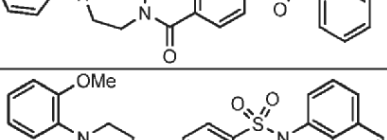
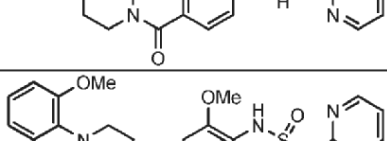
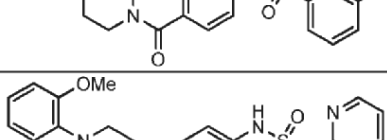
Compuesto	AC ₅₀
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B
	C
	B
	B

Figura 1

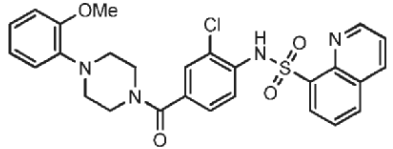
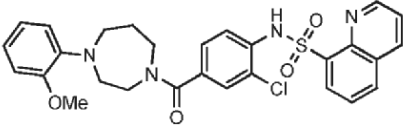
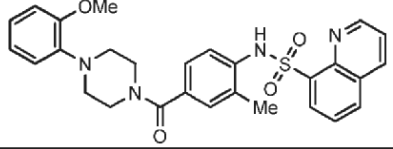
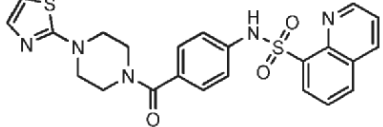
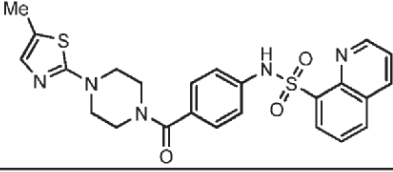
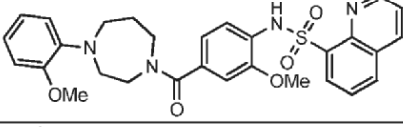
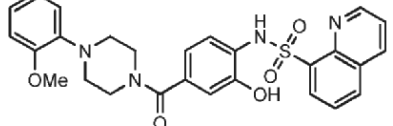
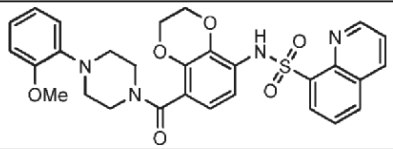
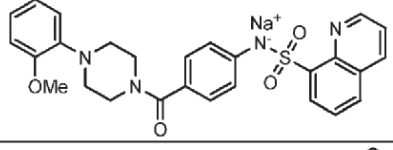
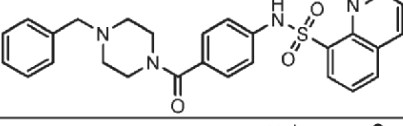
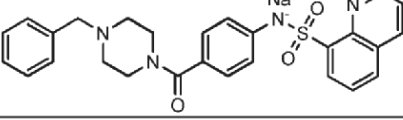
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	A
	B
	B
	A
	A
	C
	A
	A
	A

Figura 1

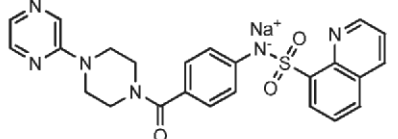
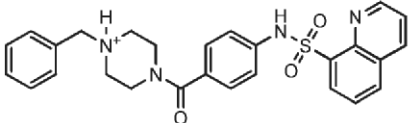
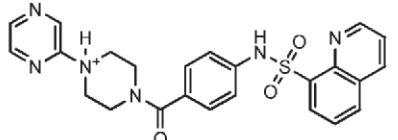
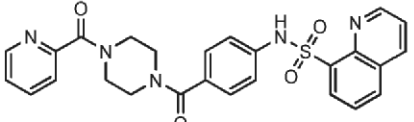
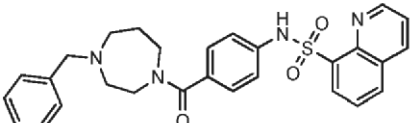
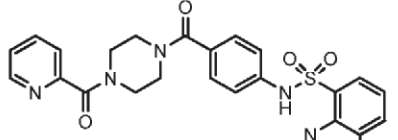
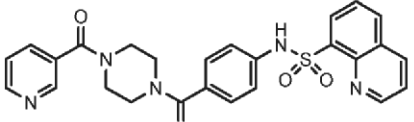
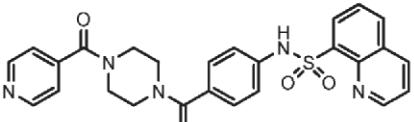
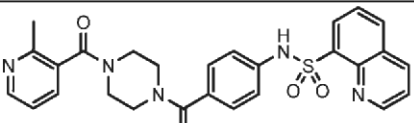
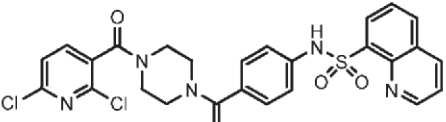
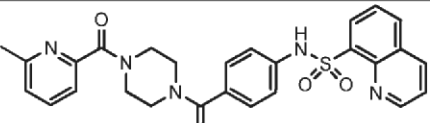
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	B
	B
	B

Figura 1

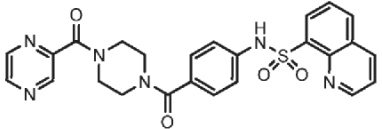
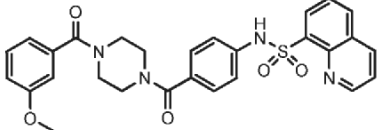
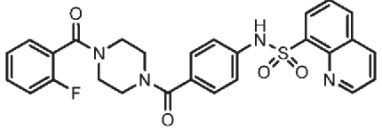
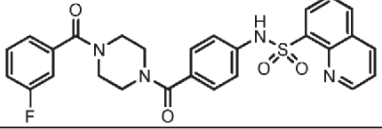
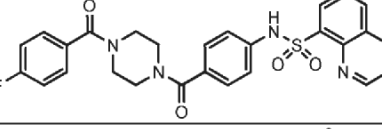
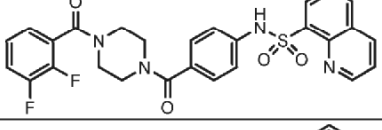
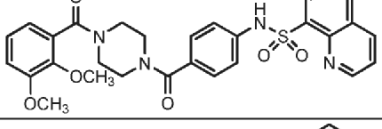
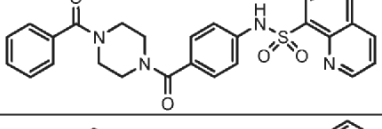
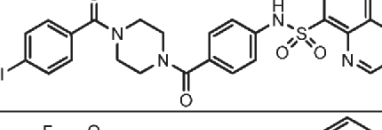
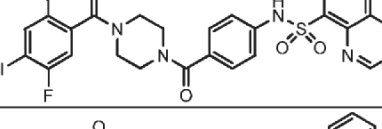
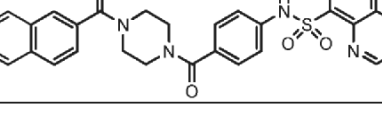
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	E
	B

Figura 1

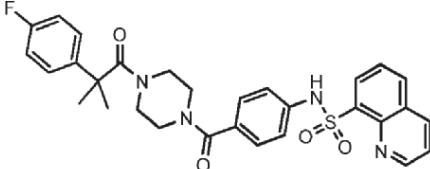
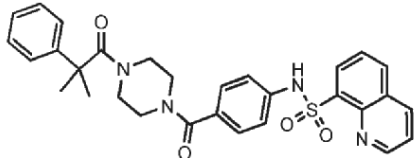
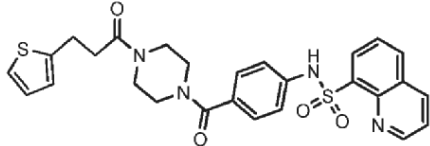
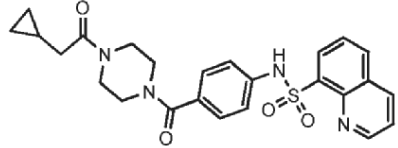
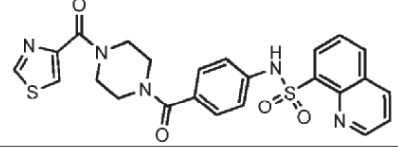
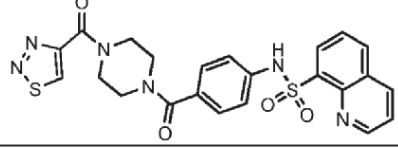
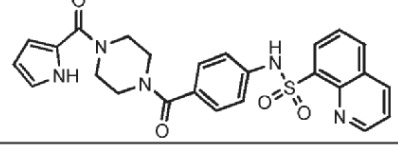
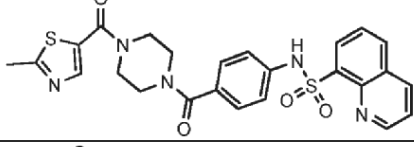
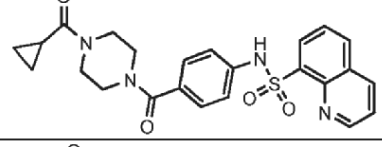
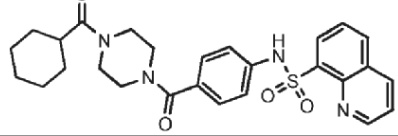
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Figura 1

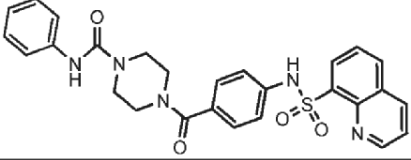
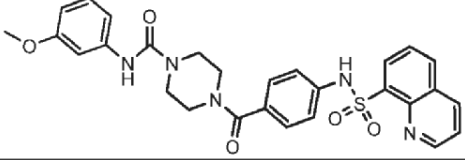
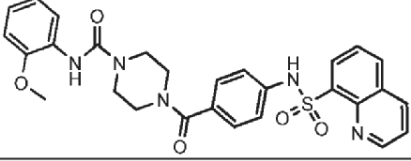
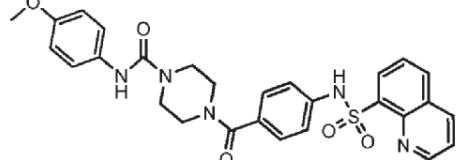
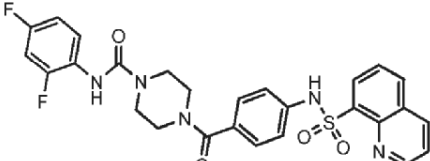
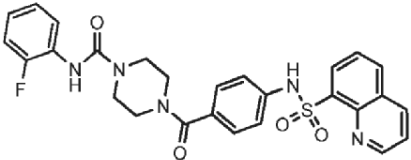
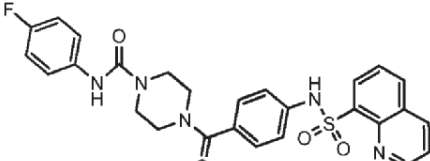
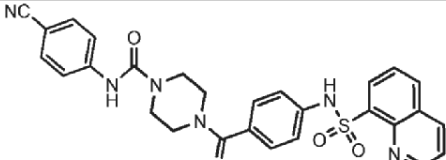
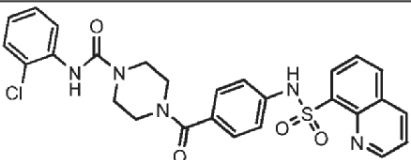
Compuesto	AC ₅₀
	E
	E
	D
	E
	D
	C
	E
	E
	D

Figura 1

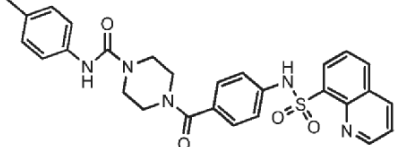
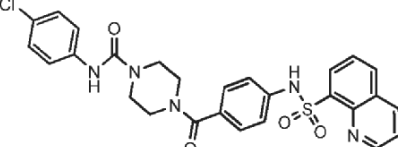
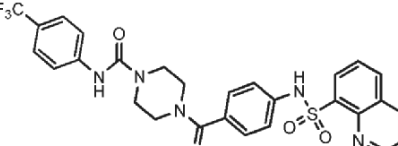
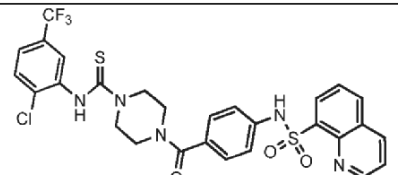
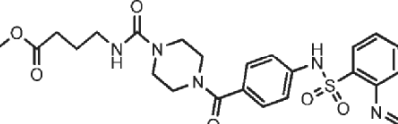
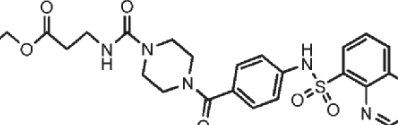
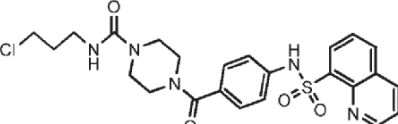
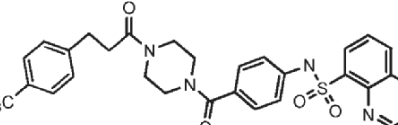
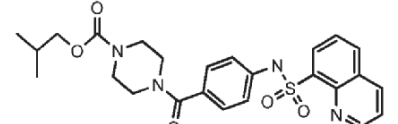
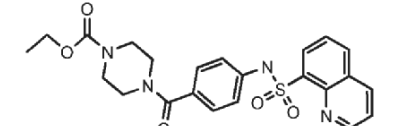
Compuesto	AC ₅₀
	E
	E
	E
	A
	D
	D
	B
	B
	A
	B

Figura 1

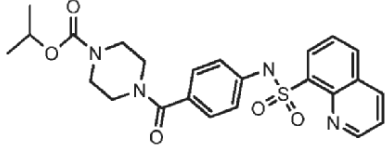
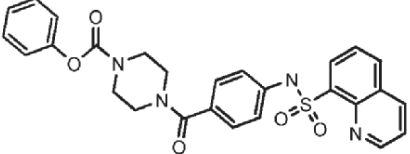
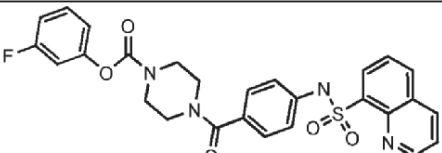
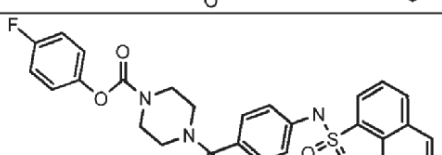
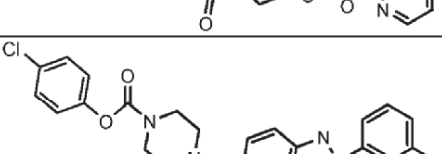
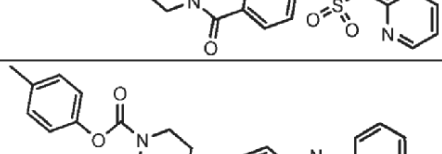
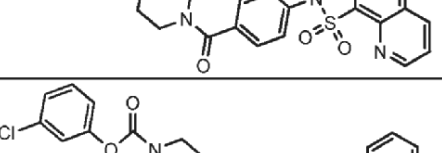
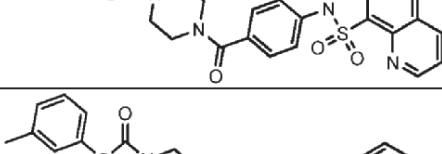
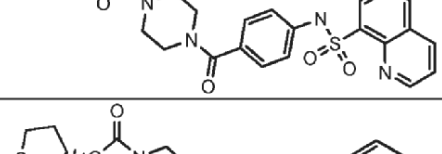
Compuesto	AC ₅₀
	A
	C
	C
	D
	B
	E
	E
	D
	C

Figura 1

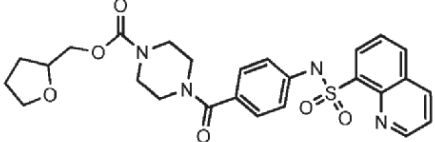
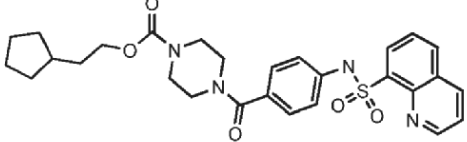
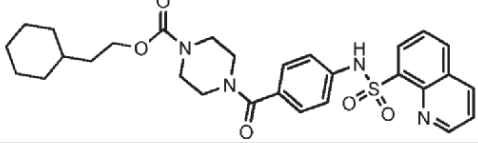
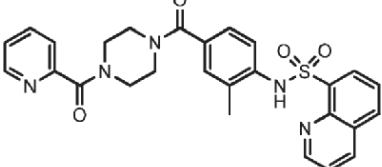
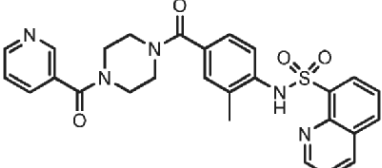
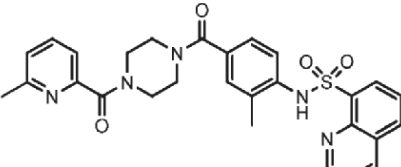
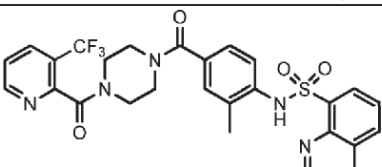
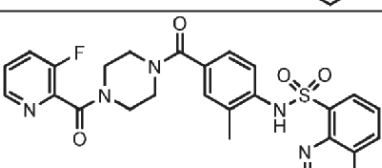
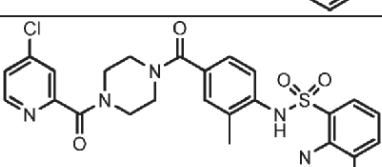
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	E

Figura 1

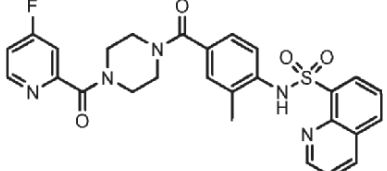
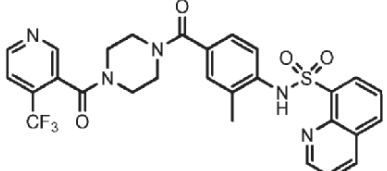
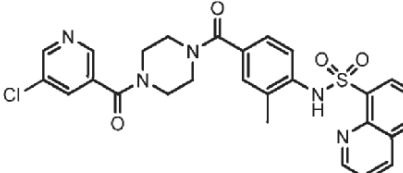
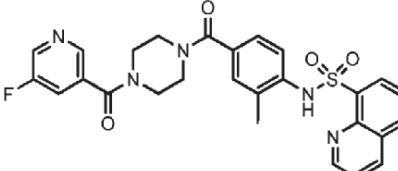
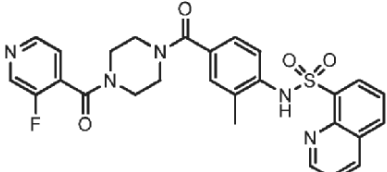
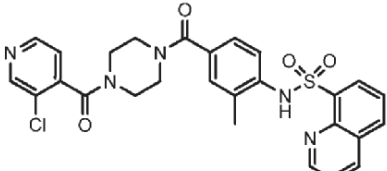
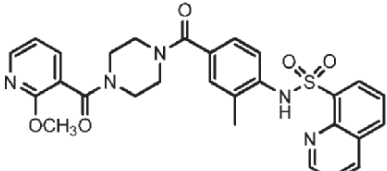
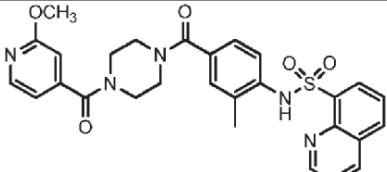
Compuesto	AC ₅₀
	E
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

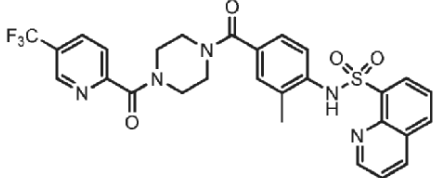
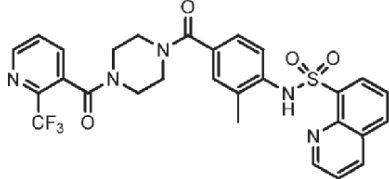
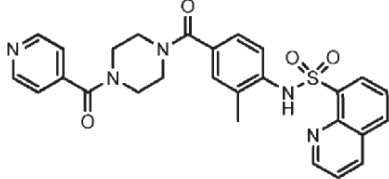
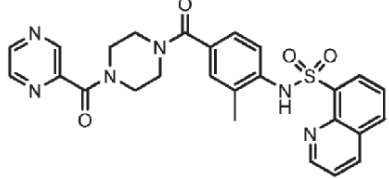
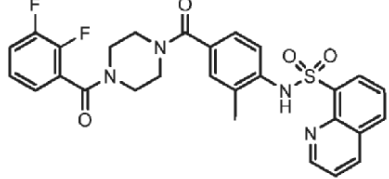
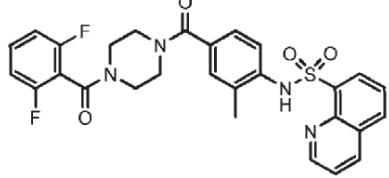
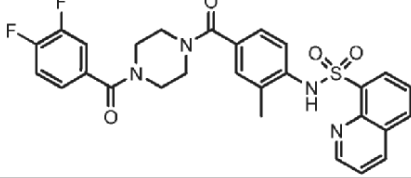
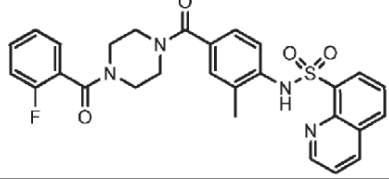
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

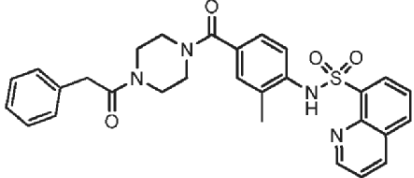
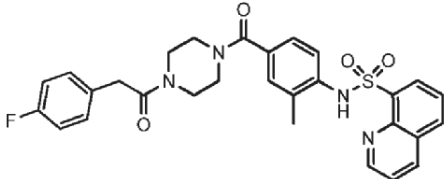
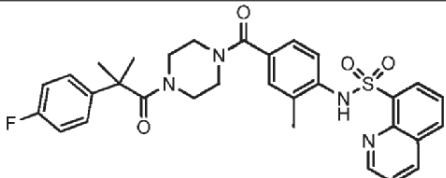
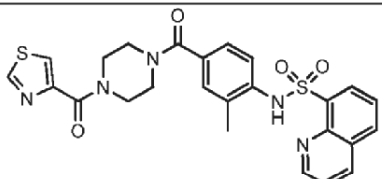
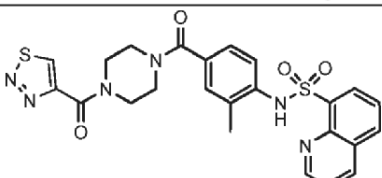
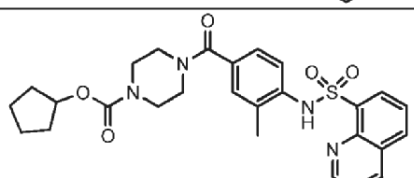
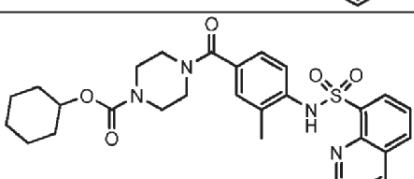
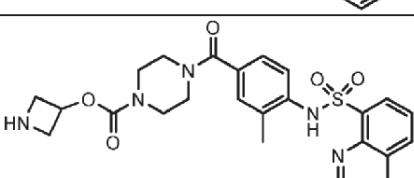
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	C
	D

Figura 1

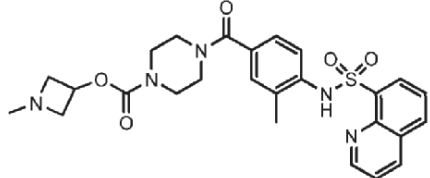
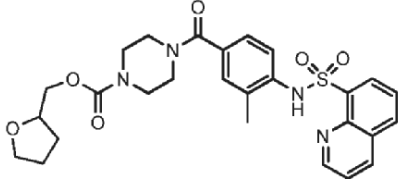
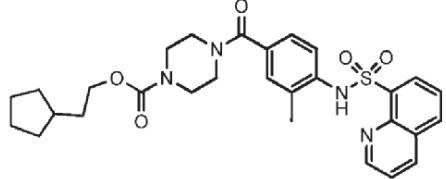
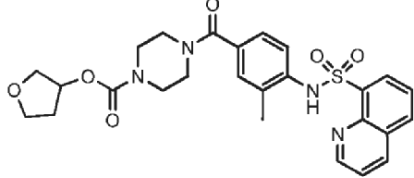
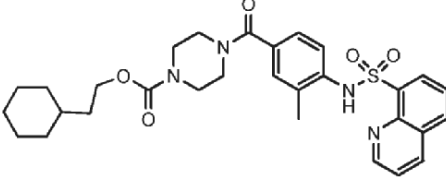
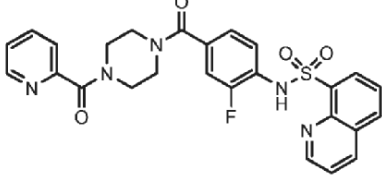
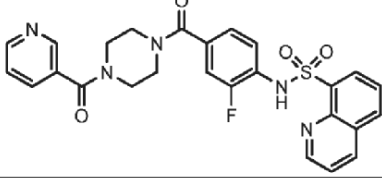
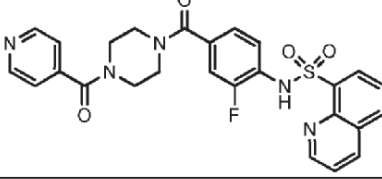
Compuesto	AC ₅₀
	D
	B
	B
	D
	C
	B
	C
	D

Figura 1

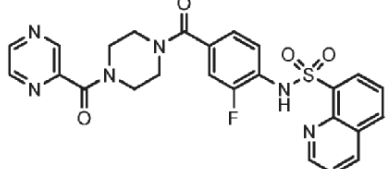
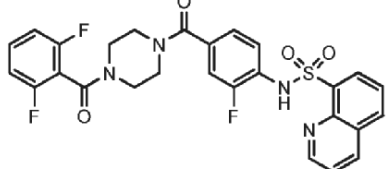
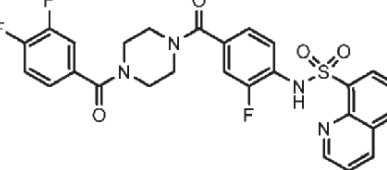
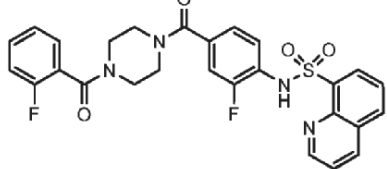
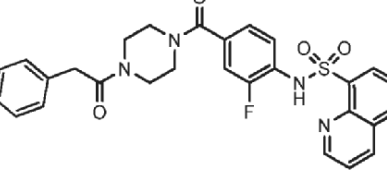
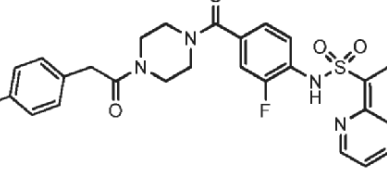
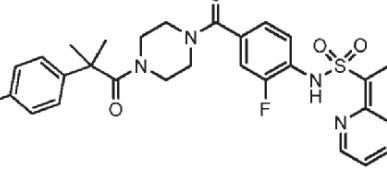
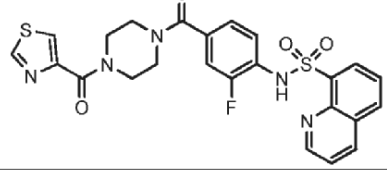
Compuesto	AC ₅₀
	C
	B
	B
	B
	D
	B
	B
	B

Figura 1

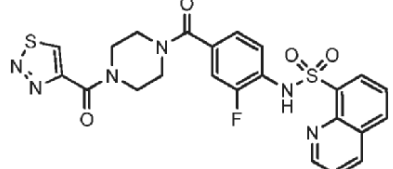
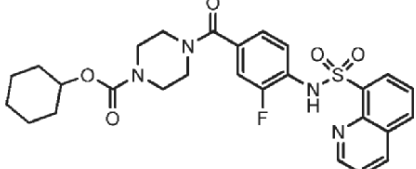
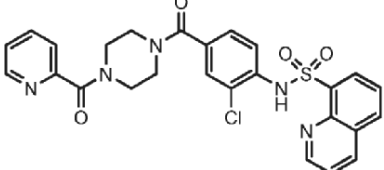
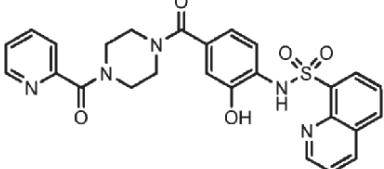
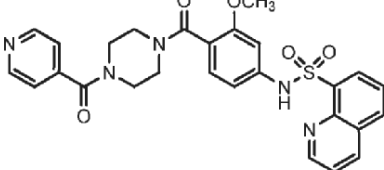
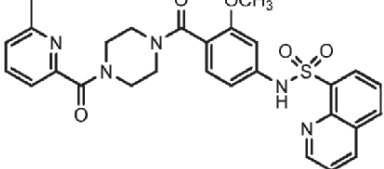
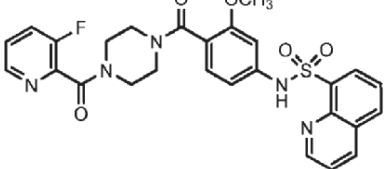
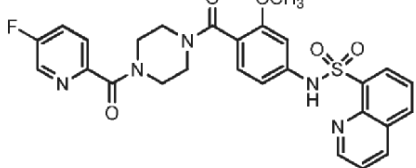
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	C
	A
	B
	A
	B
	B

Figura 1

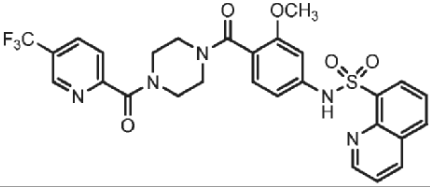
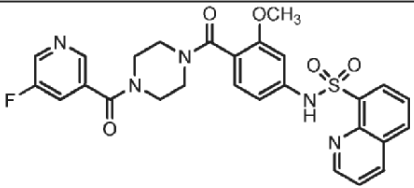
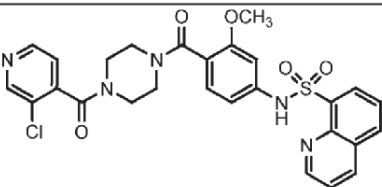
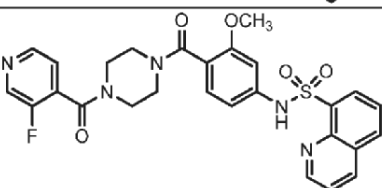
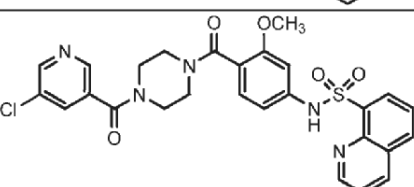
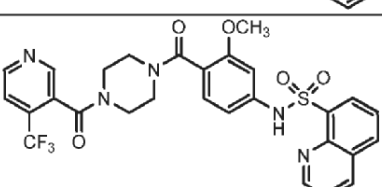
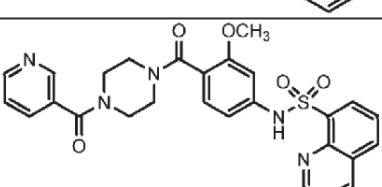
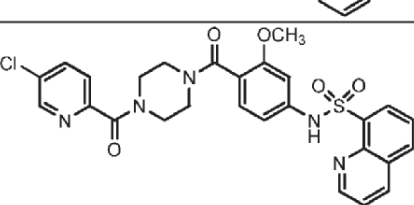
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	A
	B
	B
	B

Figura 1

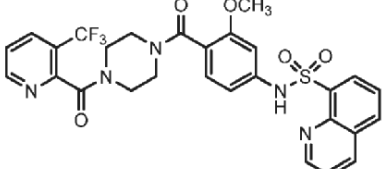
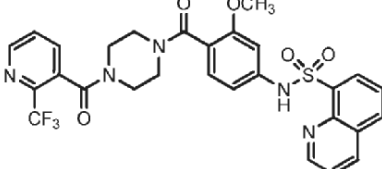
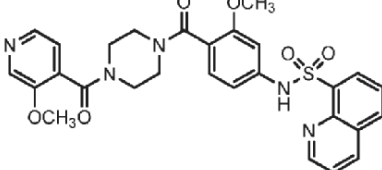
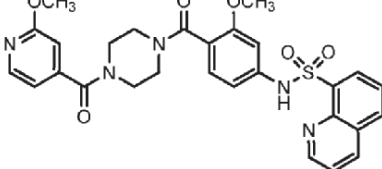
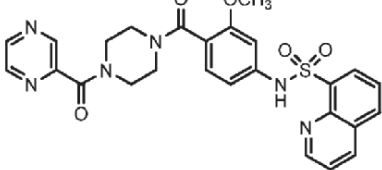
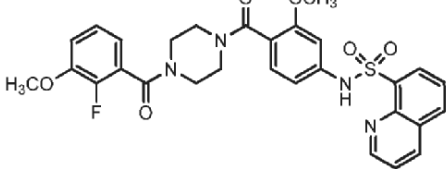
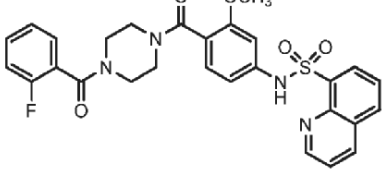
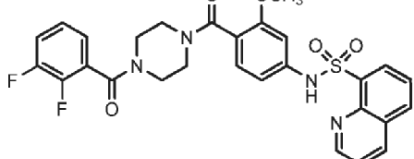
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	B
	A
	B
	A

Figura 1

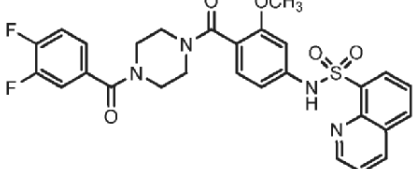
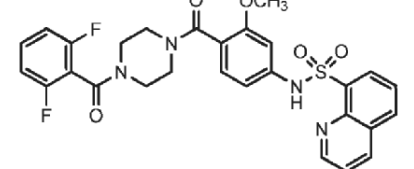
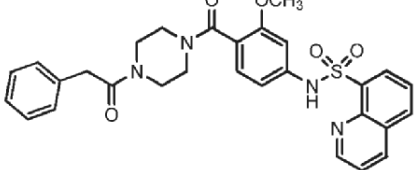
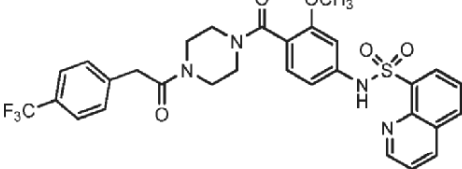
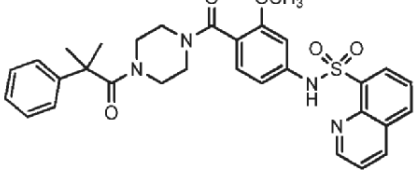
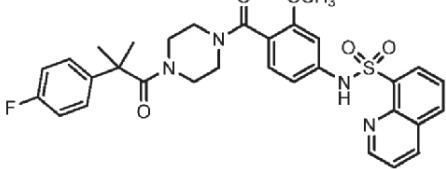
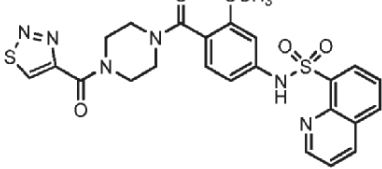
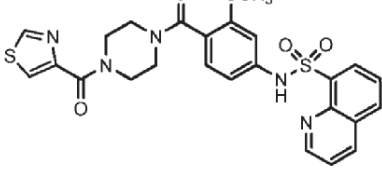
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	A
	C
	B
	B
	A
	A

Figura 1

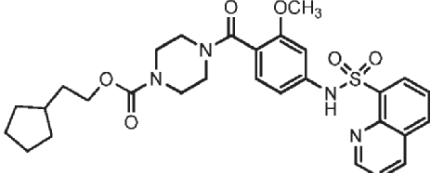
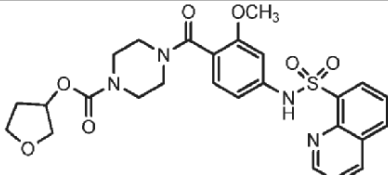
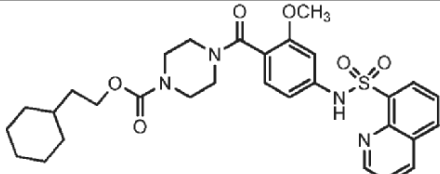
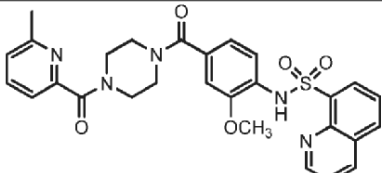
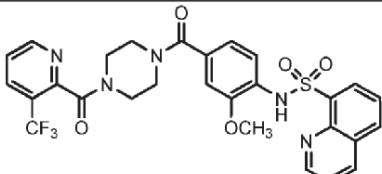
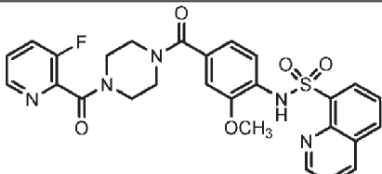
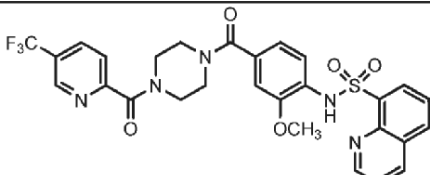
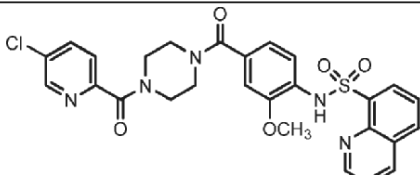
Compuesto	AC ₅₀
	A
	B
	B
	A
	B
	B
	B
	B

Figura 1

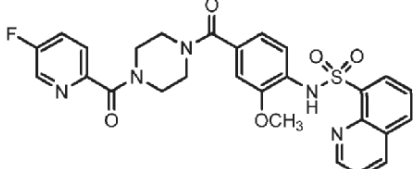
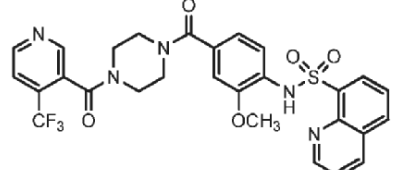
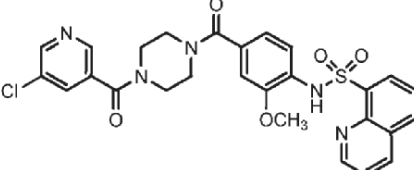
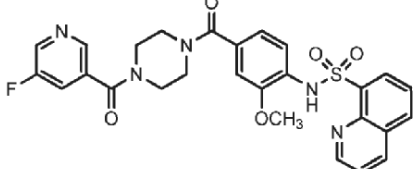
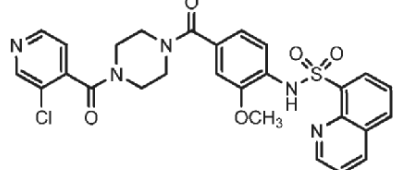
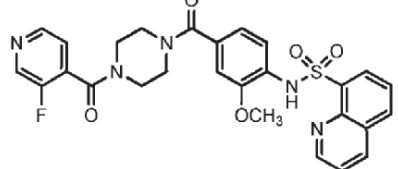
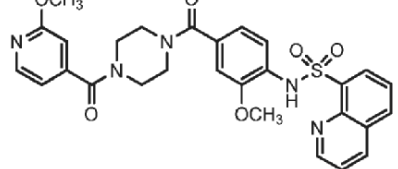
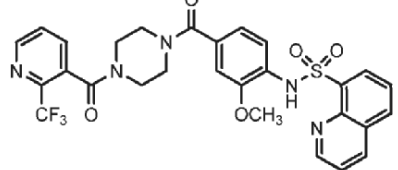
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

Figura 1

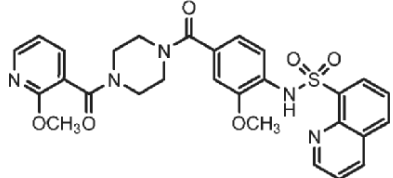
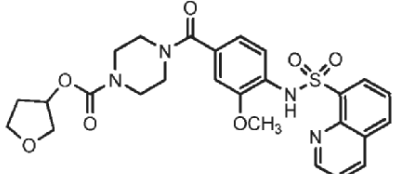
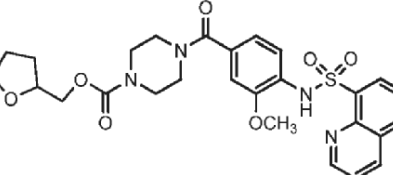
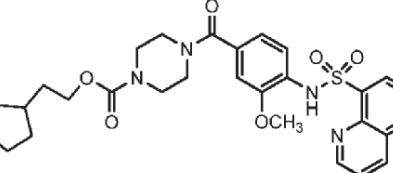
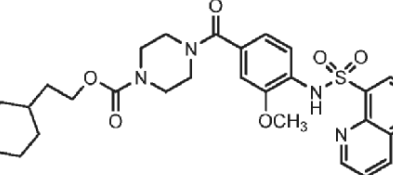
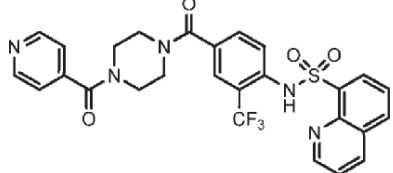
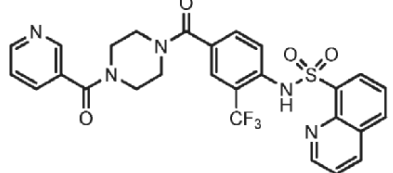
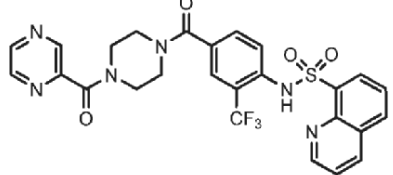
Compuesto	AC ₅₀
	B
	E
	B
	A
	B
	D
	D
	D

Figura 1

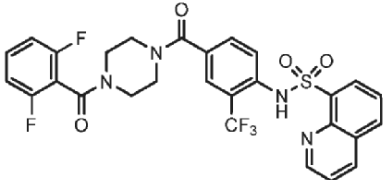
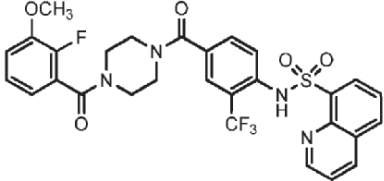
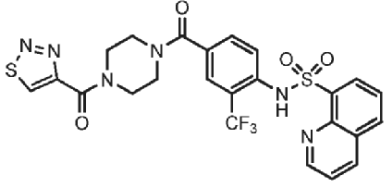
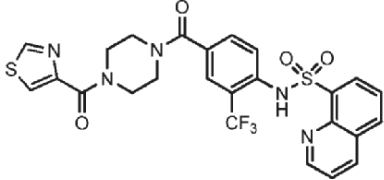
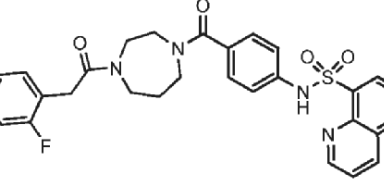
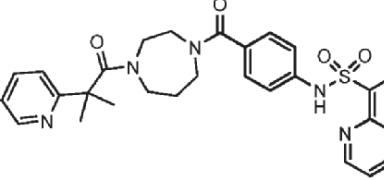
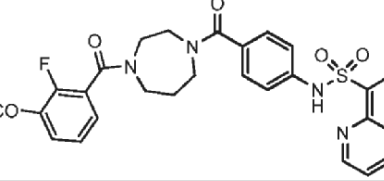
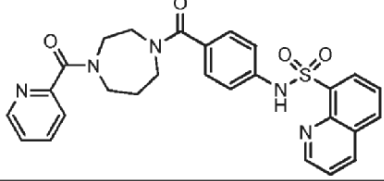
Compuesto	AC ₅₀
	B
	E
	D
	D
	D
	
	B
	C

Figura 1

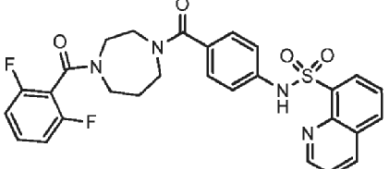
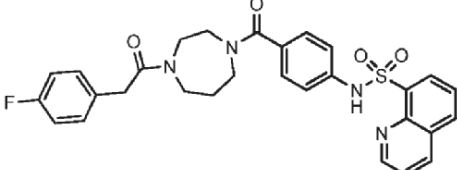
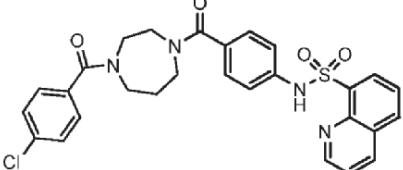
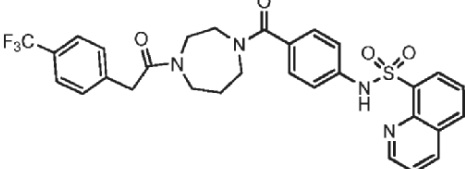
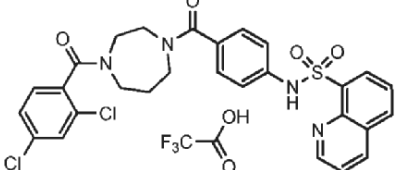
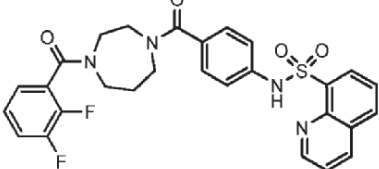
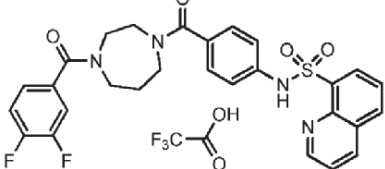
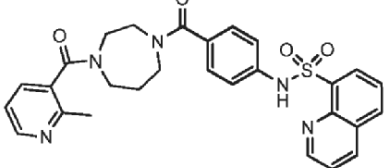
Compuesto	AC ₅₀
	A
	B
	B
	E
	B
	A
	B
	B

Figura 1

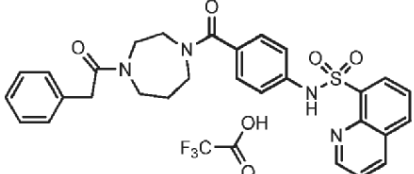
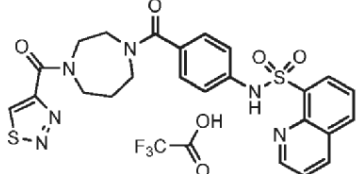
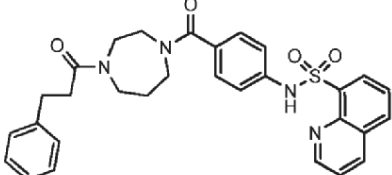
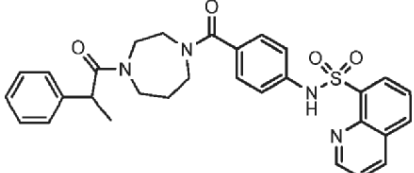
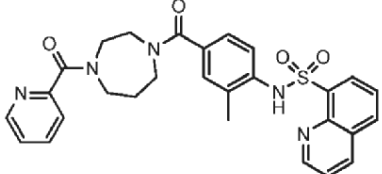
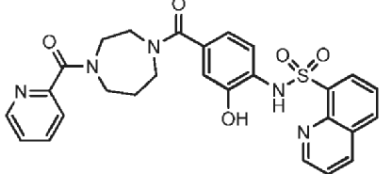
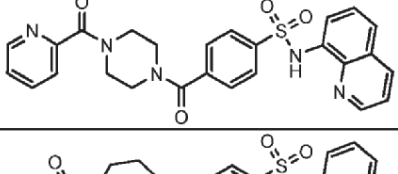
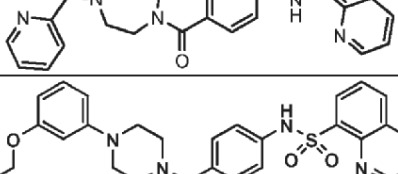
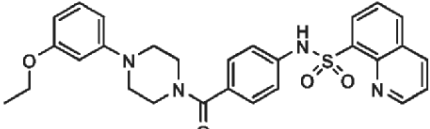
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	D
	A

Figura 1

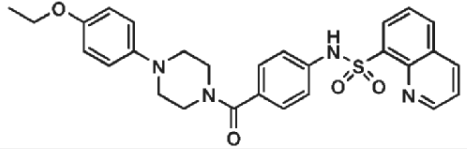
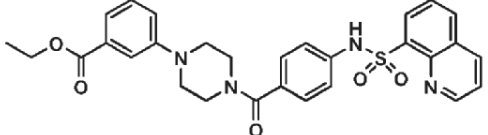
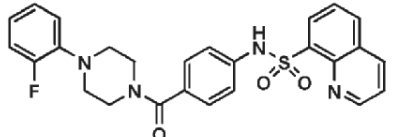
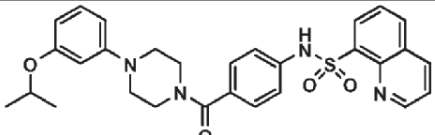
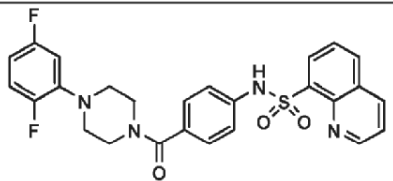
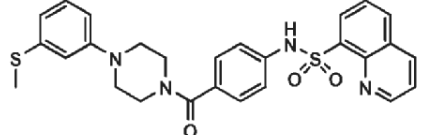
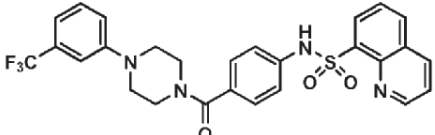
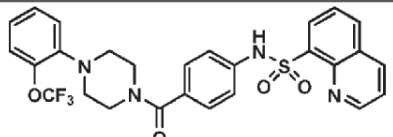
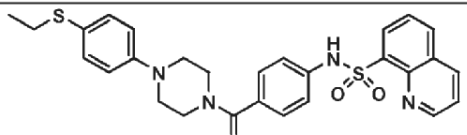
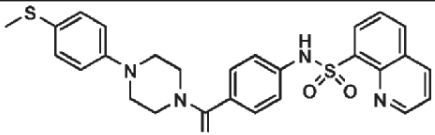
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	B
	B

Figura 1

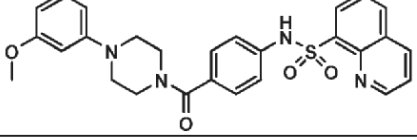
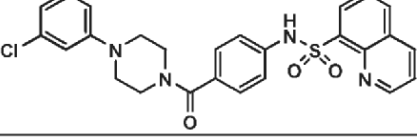
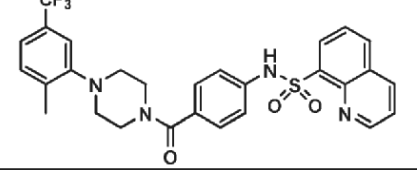
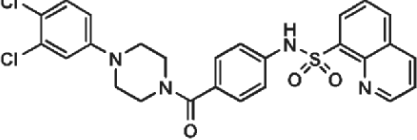
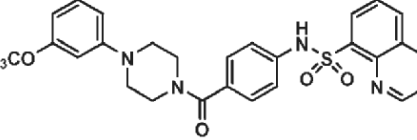
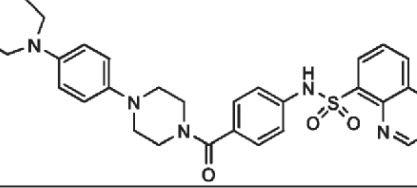
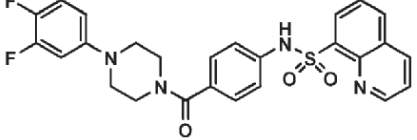
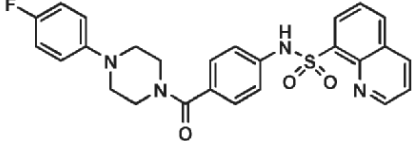
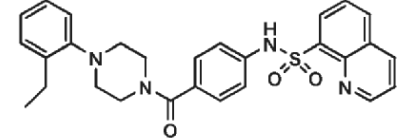
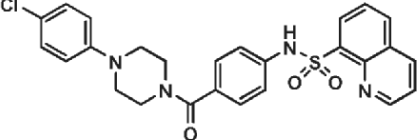
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	B
	B
	D
	A
	A
	A
	A

Figura 1

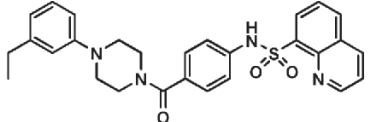
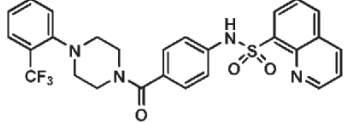
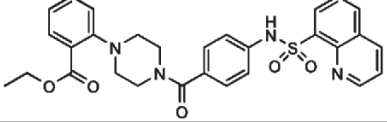
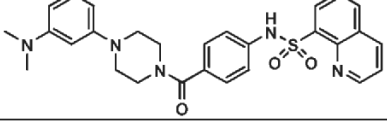
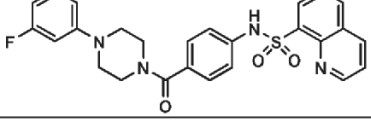
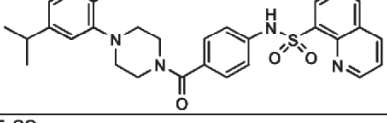
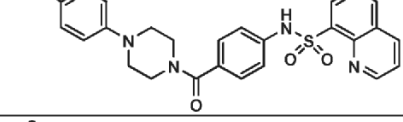
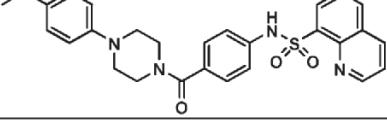
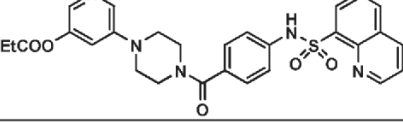
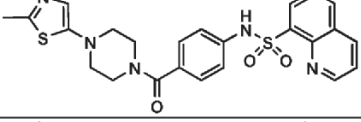
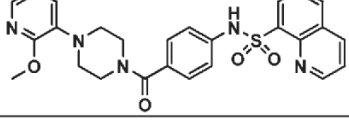
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	E
	D
	A

Figura 1

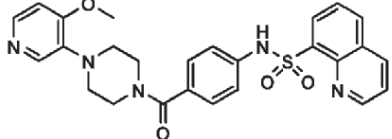
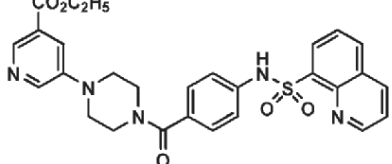
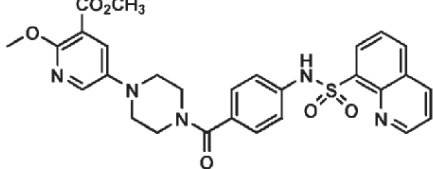
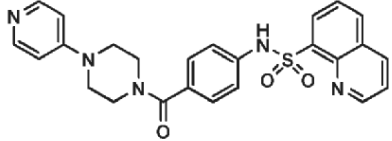
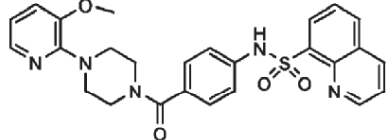
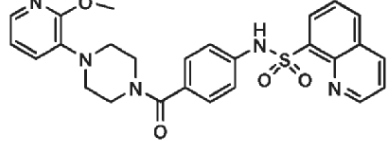
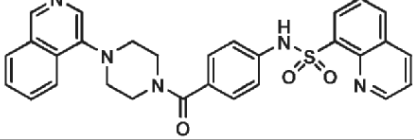
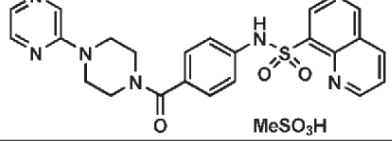
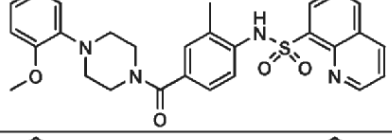
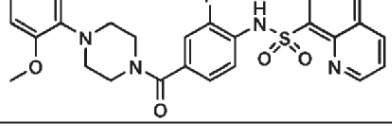
Compuesto	AC ₅₀
	B
	D
	A
	E
	A
	A
	A
	A
	A
	B

Figura 1

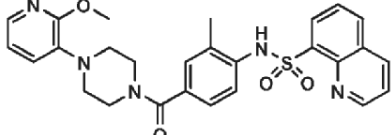
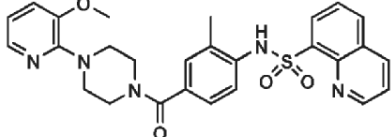
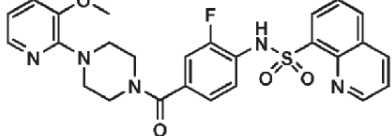
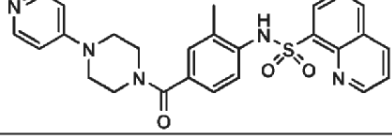
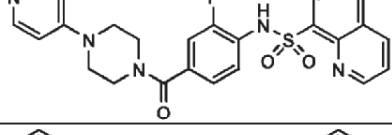
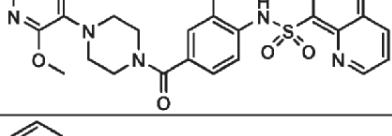
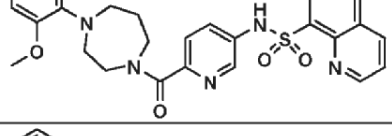
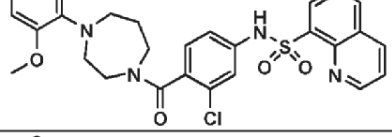
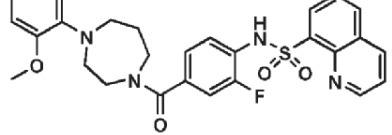
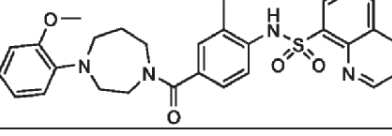
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	E
	E
	D
	E
	C
	B
	B
	A

Figura 1

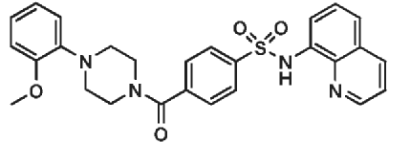
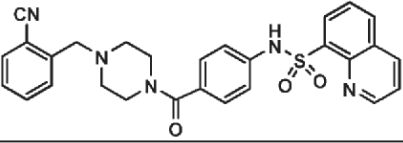
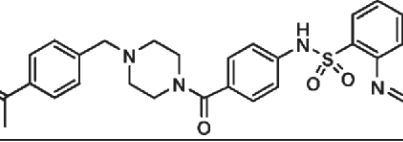
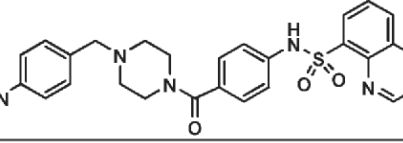
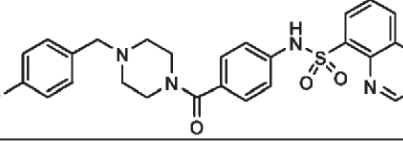
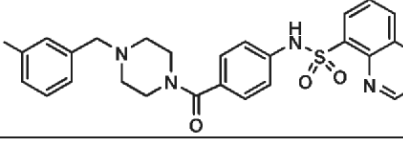
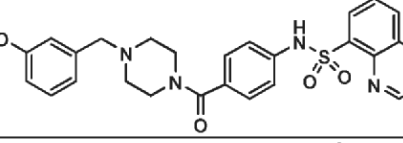
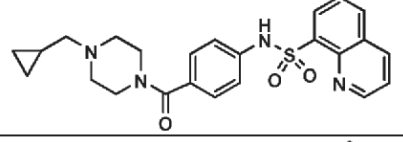
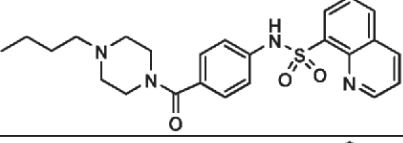
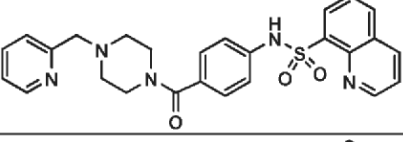
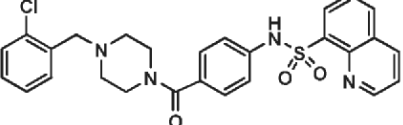
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

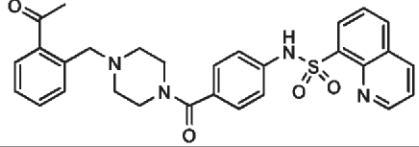
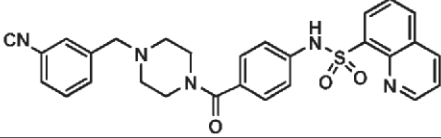
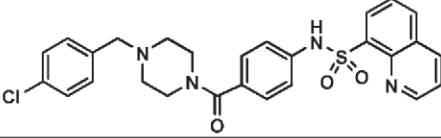
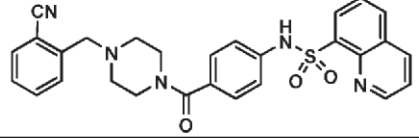
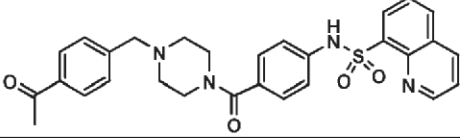
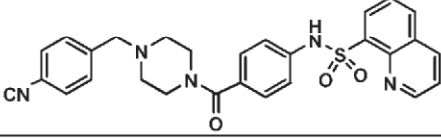
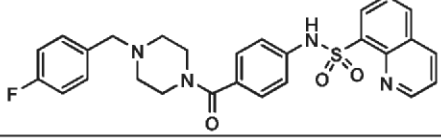
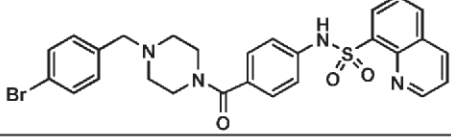
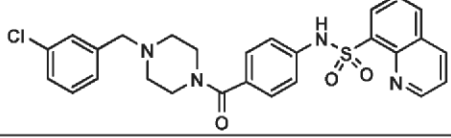
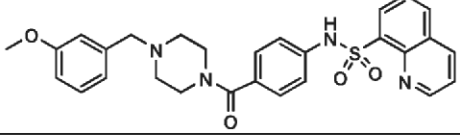
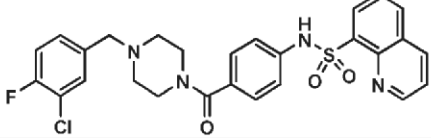
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

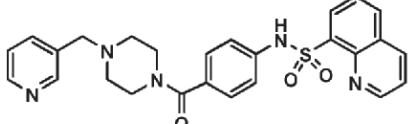
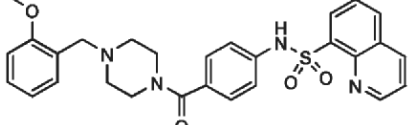
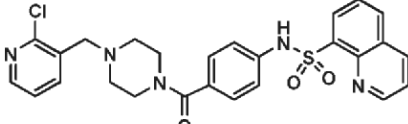
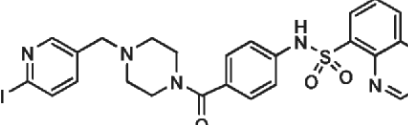
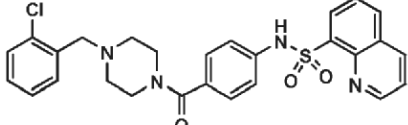
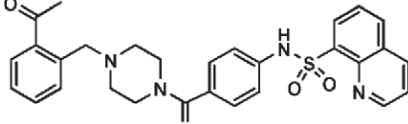
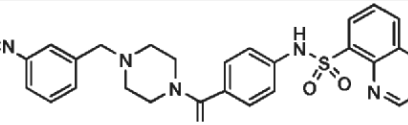
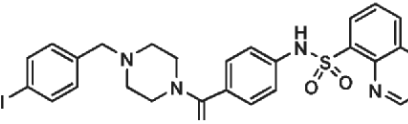
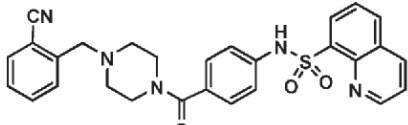
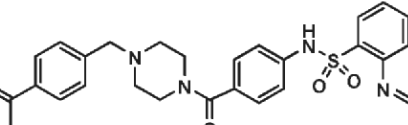
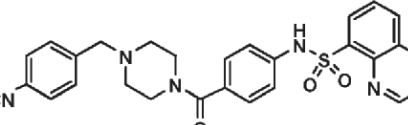
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Figura 1

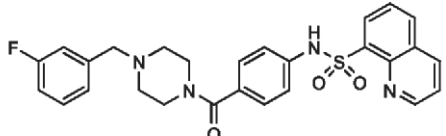
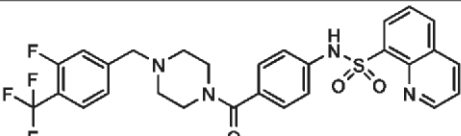
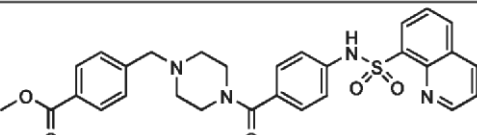
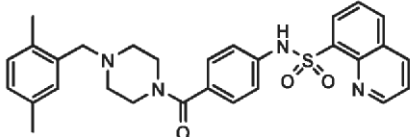
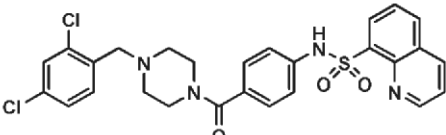
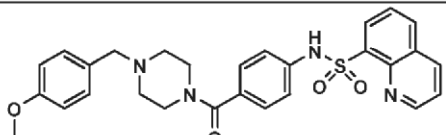
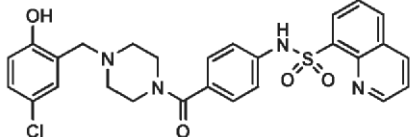
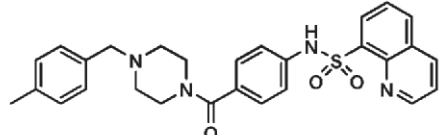
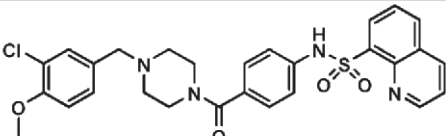
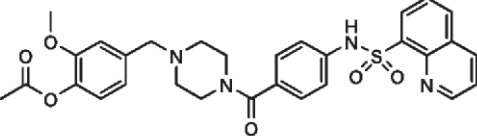
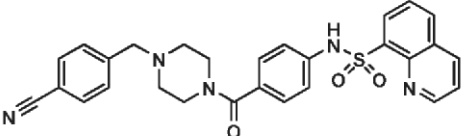
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Figura 1

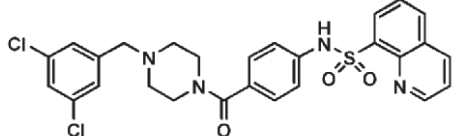
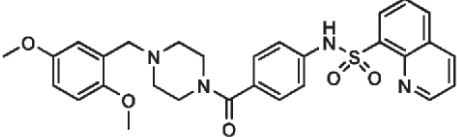
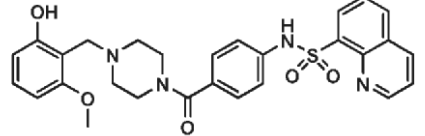
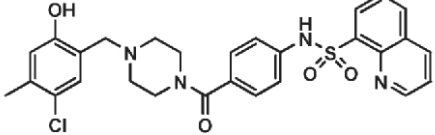
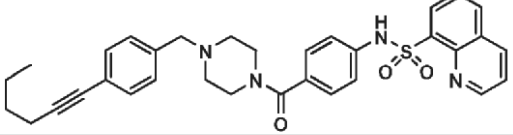
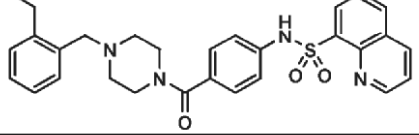
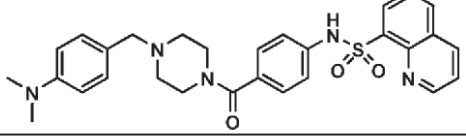
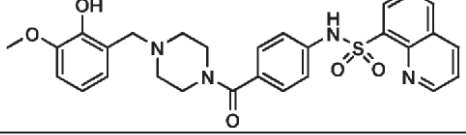
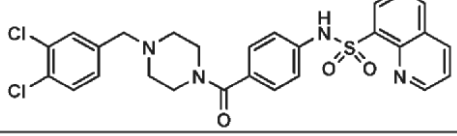
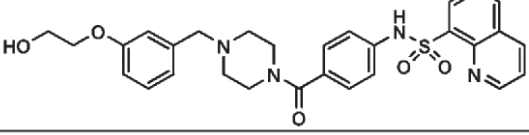
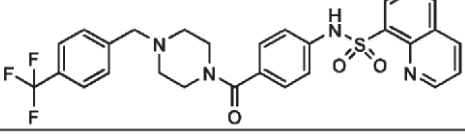
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	B

Figura 1

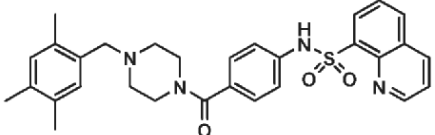
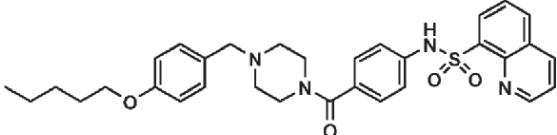
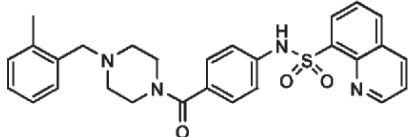
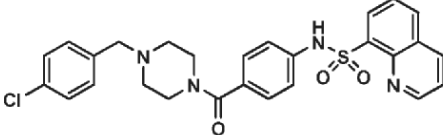
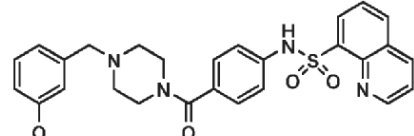
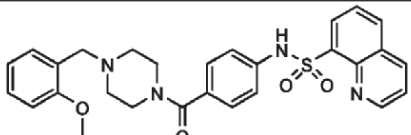
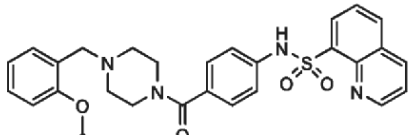
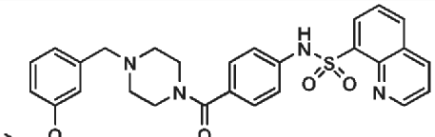
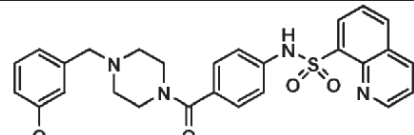
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	A
	A
	B
	B
	B
	B
	B

Figura 1

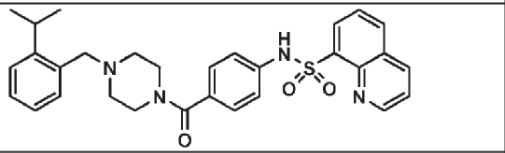
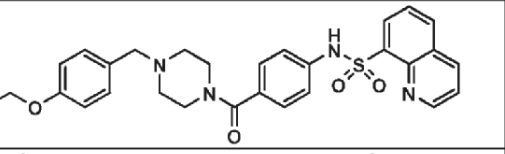
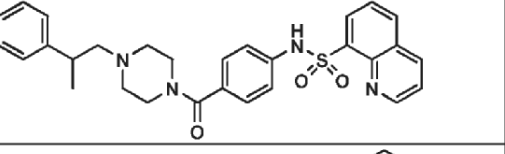
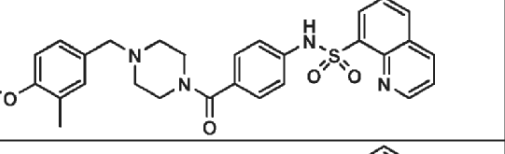
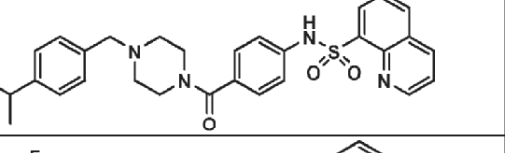
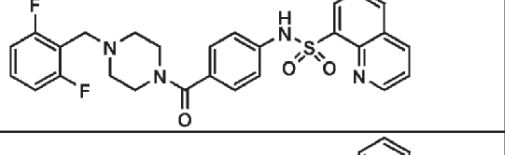
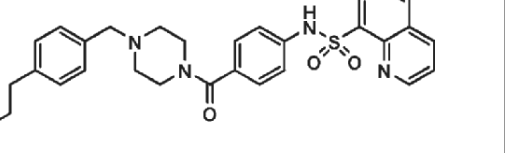
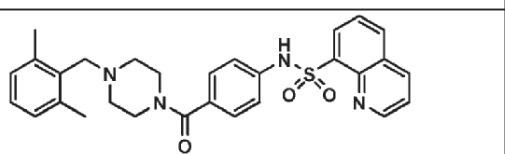
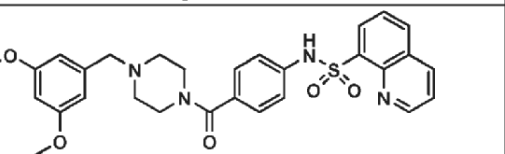
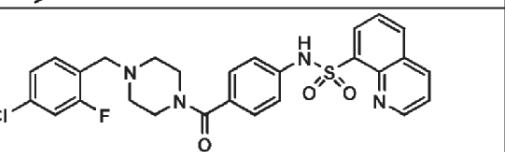
Compuesto	AC ₅₀
	B
	C
	A
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	A

Figura 1

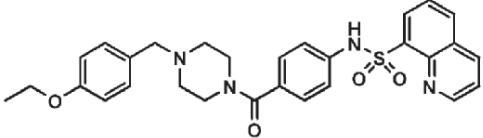
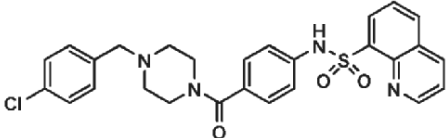
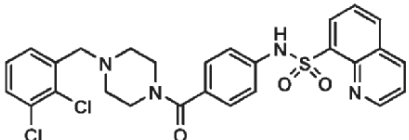
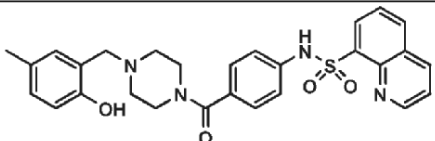
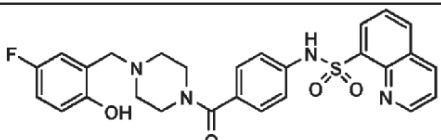
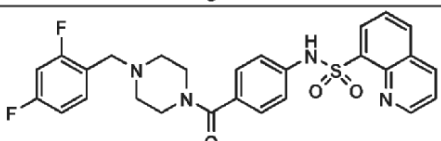
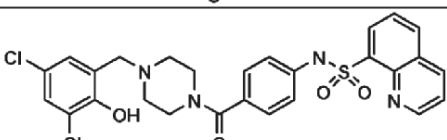
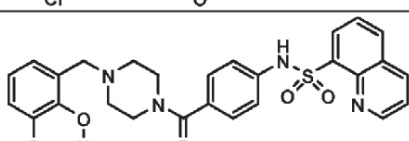
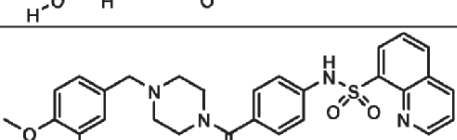
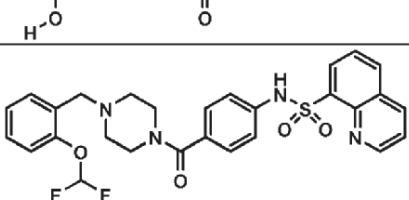
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Figura 1

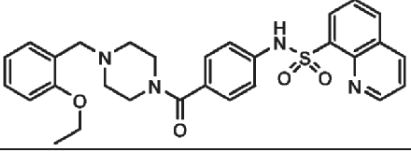
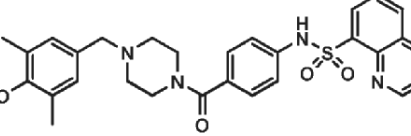
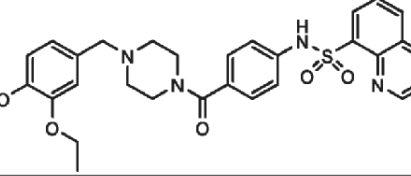
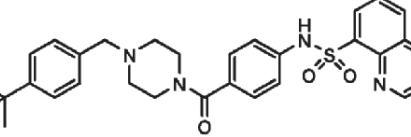
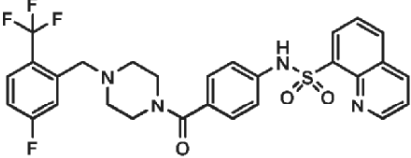
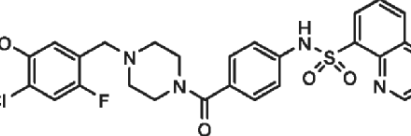
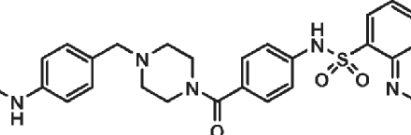
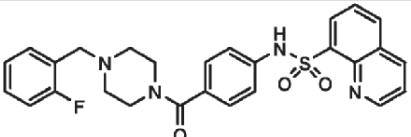
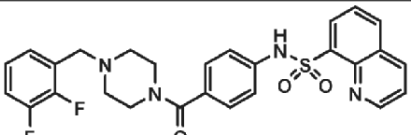
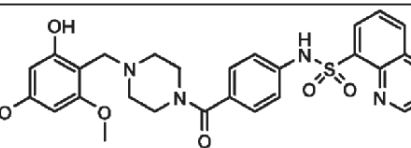
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	B

Figura 1

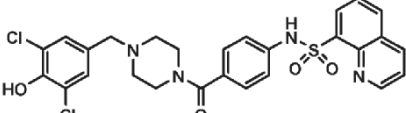
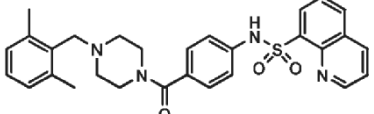
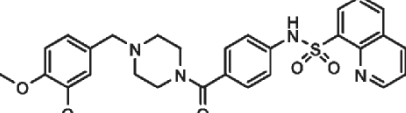
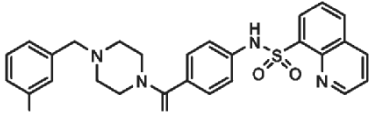
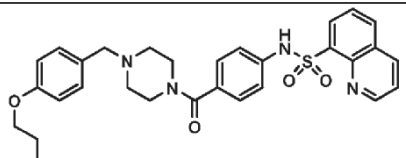
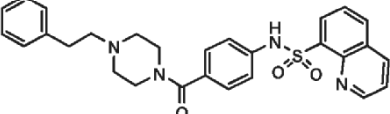
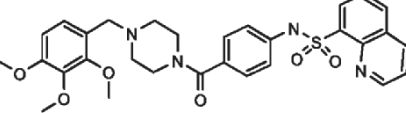
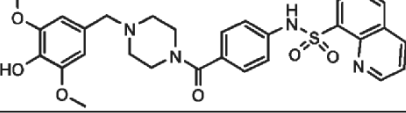
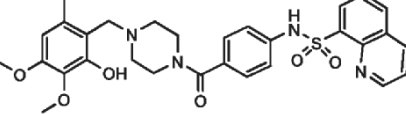
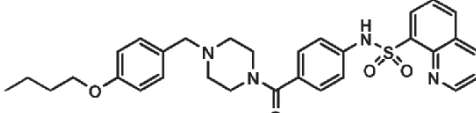
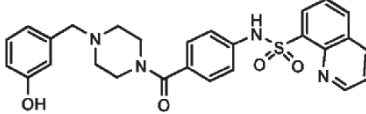
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	B
	A
	D
	B
	C
	B
	A

Figura 1

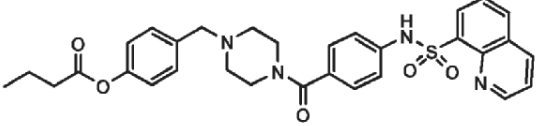
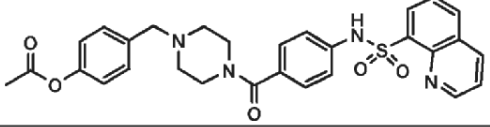
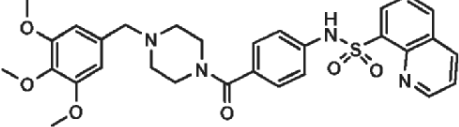
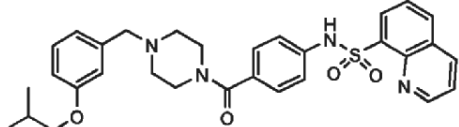
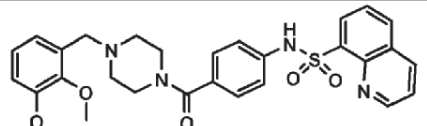
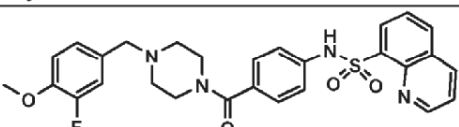
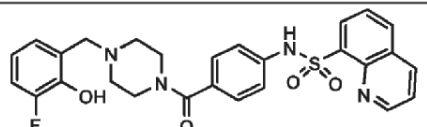
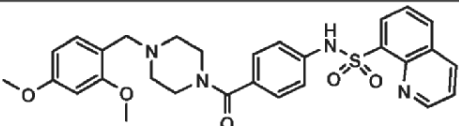
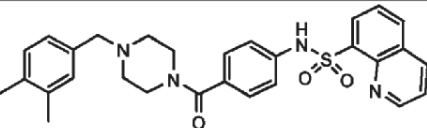
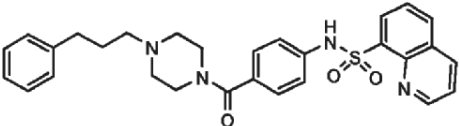
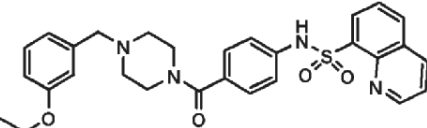
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	D
	B
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	A

Figura 1

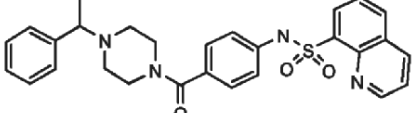
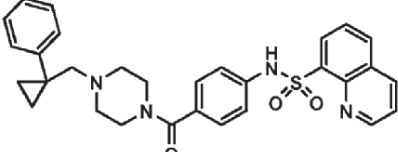
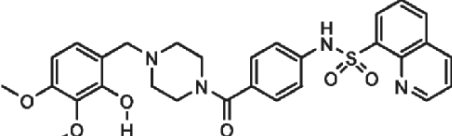
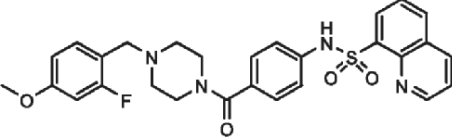
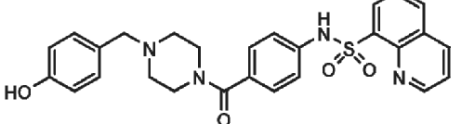
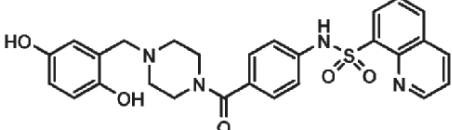
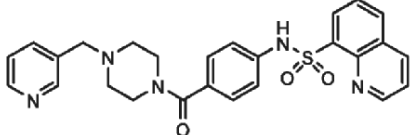
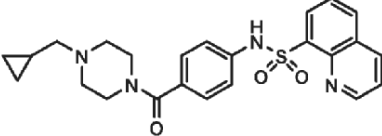
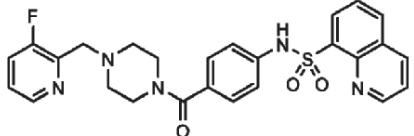
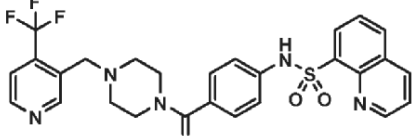
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

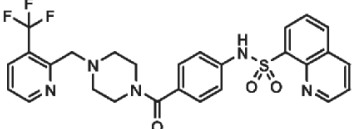
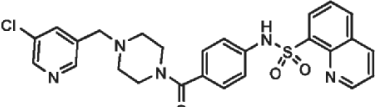
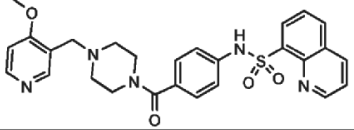
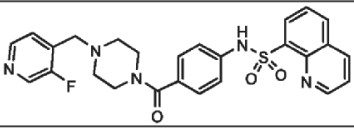
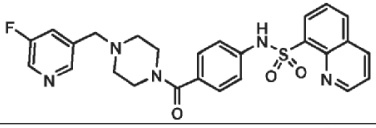
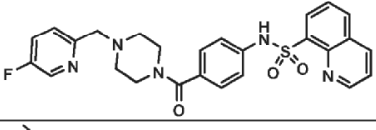
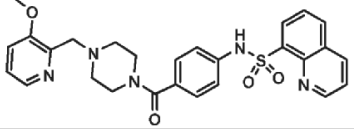
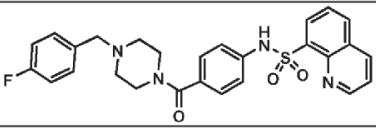
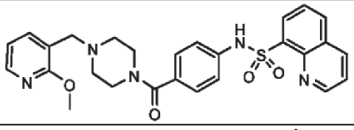
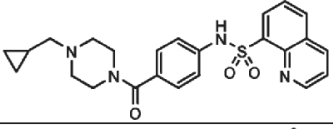
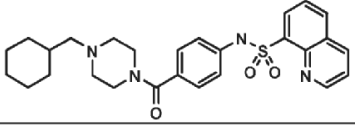
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

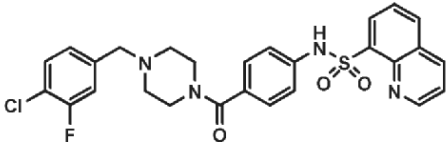
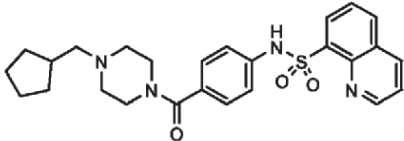
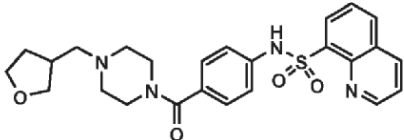
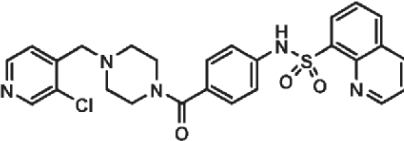
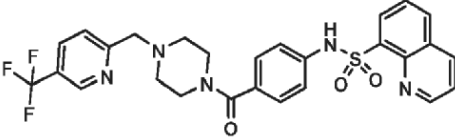
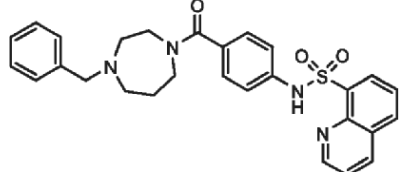
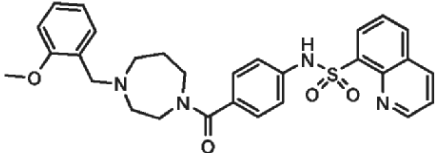
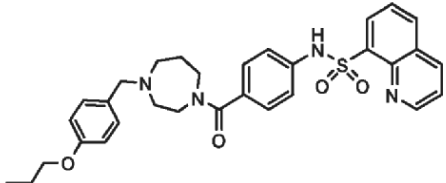
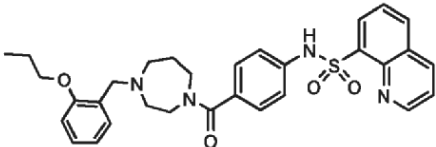
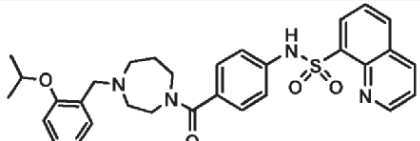
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	B
	B
	B

Figura 1

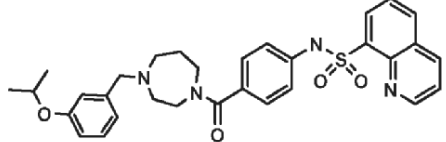
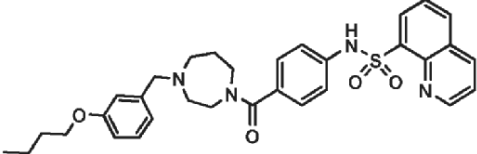
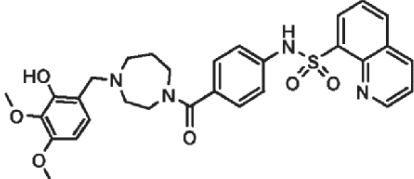
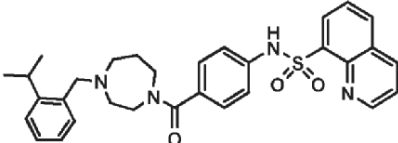
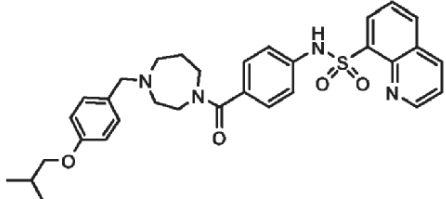
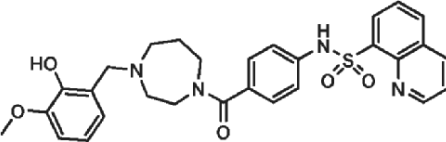
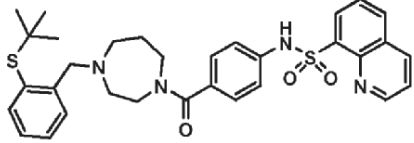
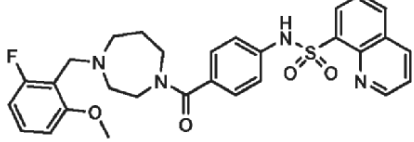
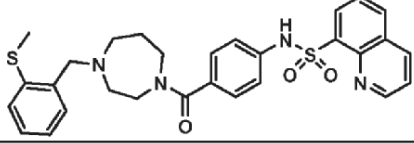
Compuesto	AC ₅₀
	D
	D
	D
	B
	D
	B
	A
	A
	B

Figura 1

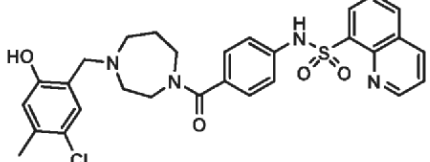
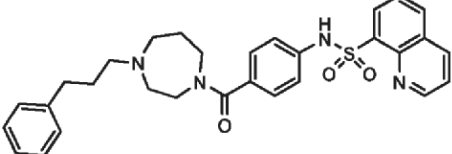
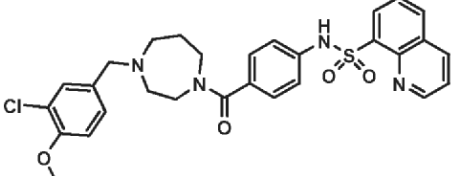
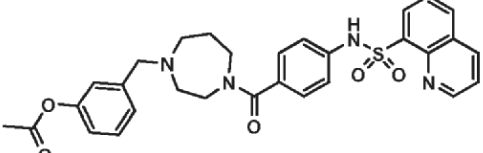
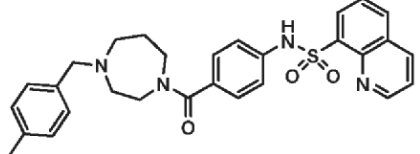
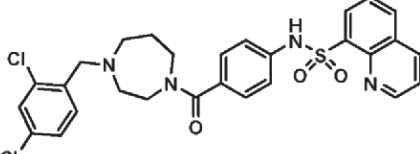
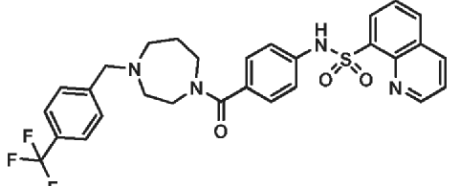
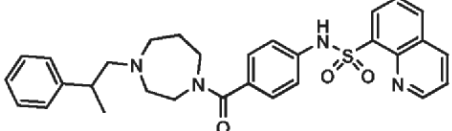
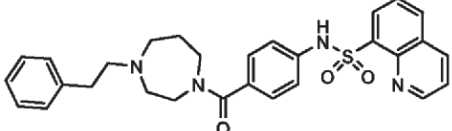
Compuesto	AC ₅₀
	C
	D
	D
	B
	D
	A
	B
	B
	A

Figura 1

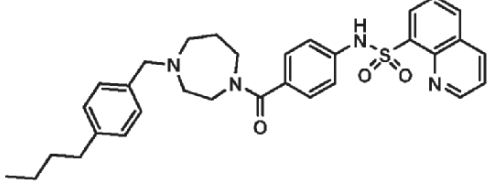
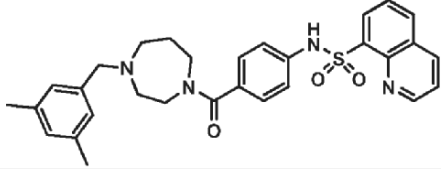
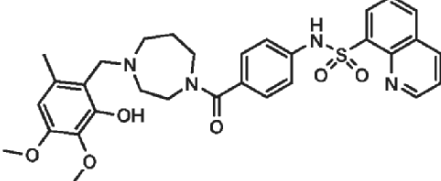
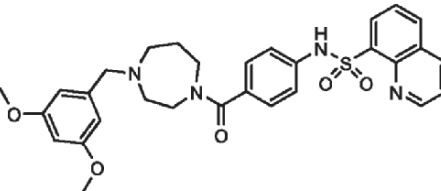
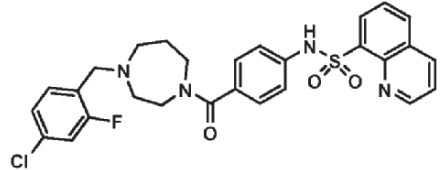
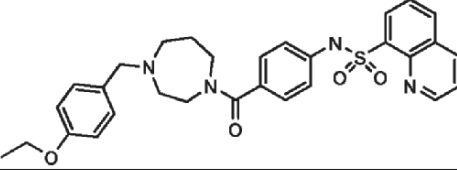
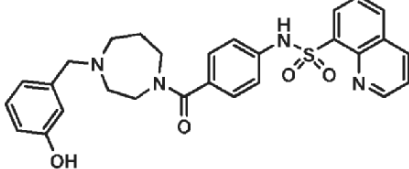
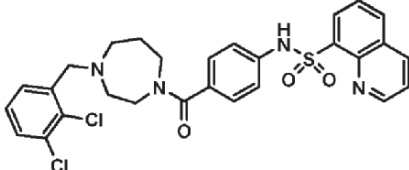
Compuesto	AC ₅₀
	D
	B
	D
	D
	B
	D
	A
	B

Figura 1

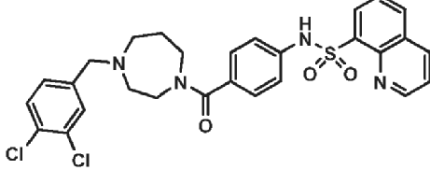
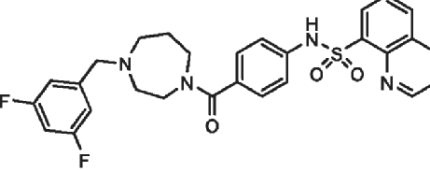
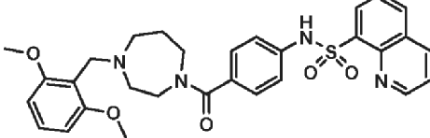
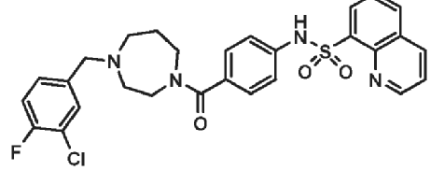
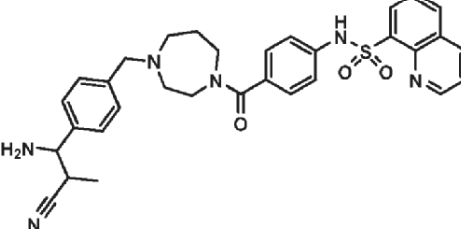
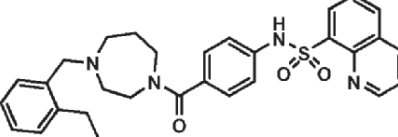
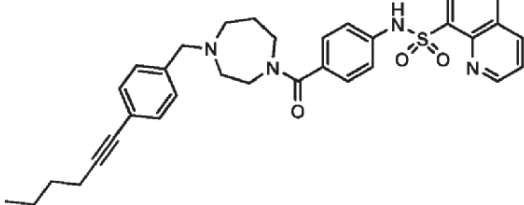
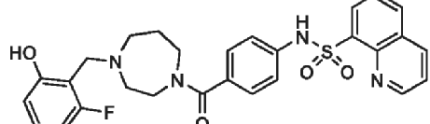
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	E
	A
	D
	A
	B
	A

Figura 1

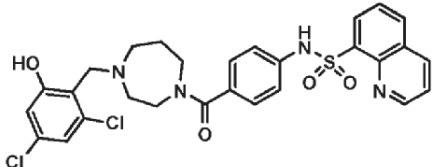
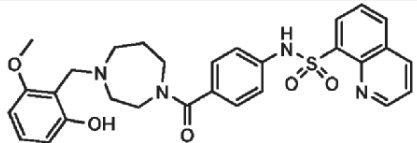
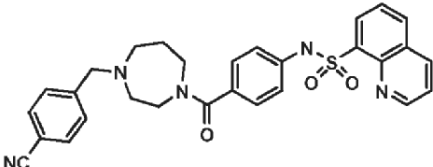
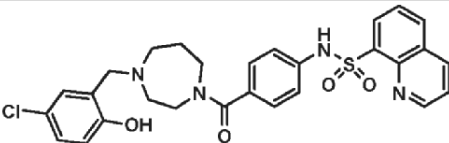
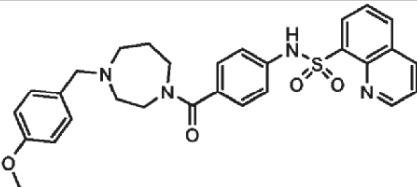
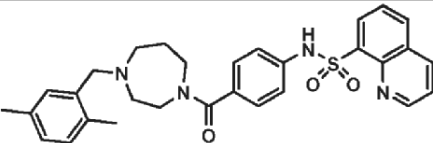
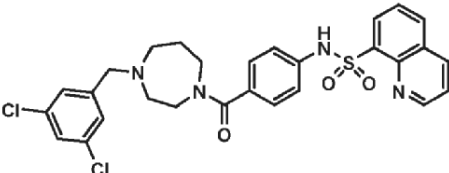
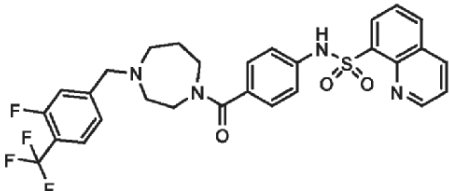
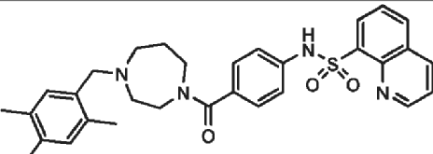
Compuesto	AC ₅₀
	B
	E
	B
	A
	B
	B
	D
	D
	D

Figura 1

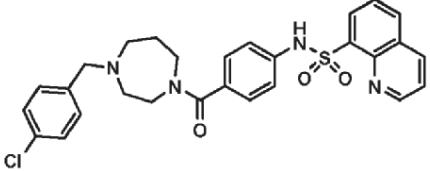
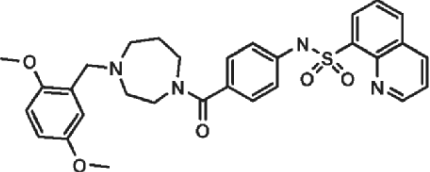
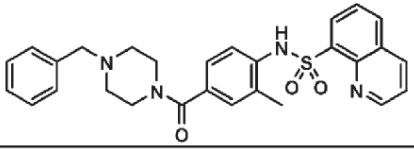
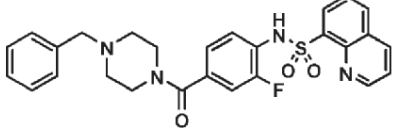
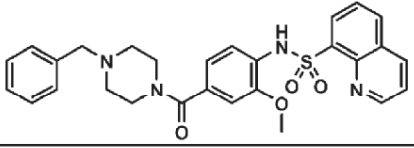
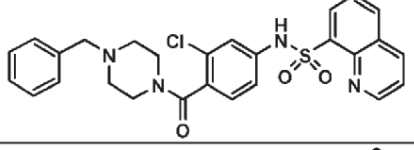
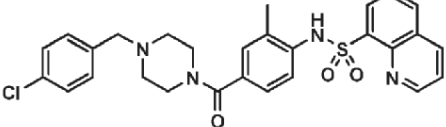
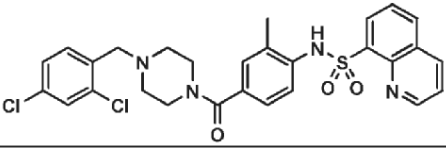
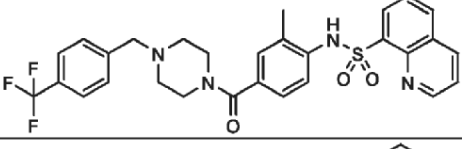
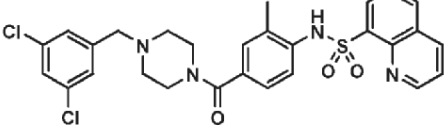
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

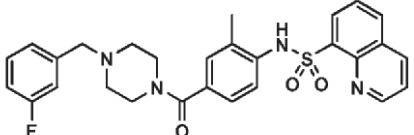
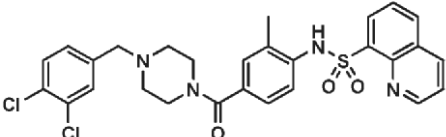
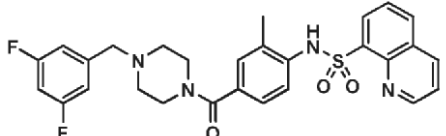
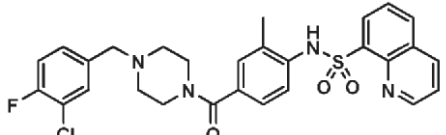
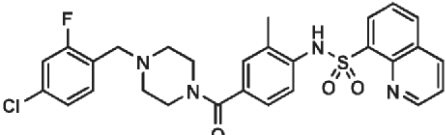
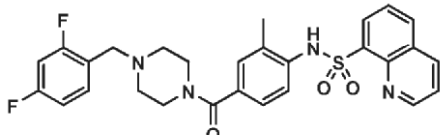
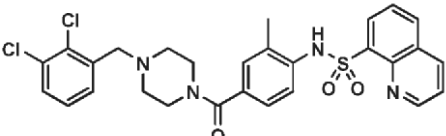
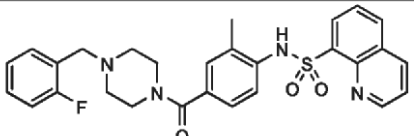
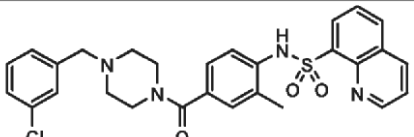
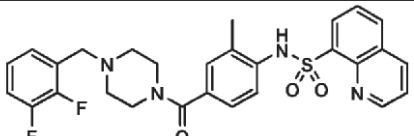
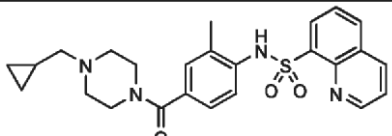
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

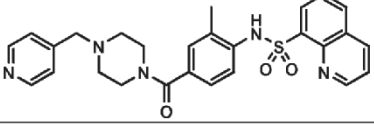
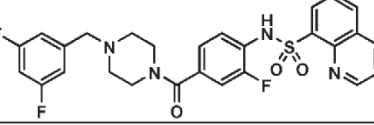
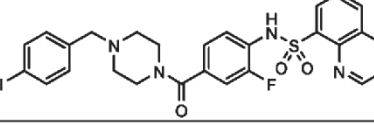
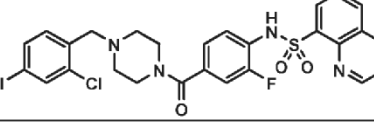
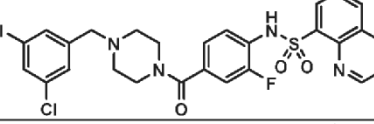
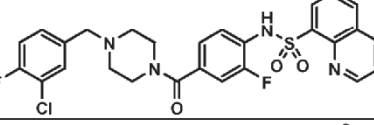
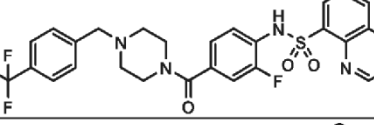
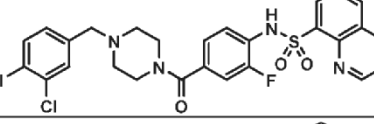
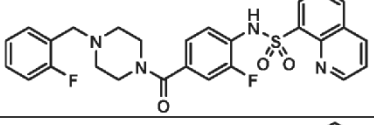
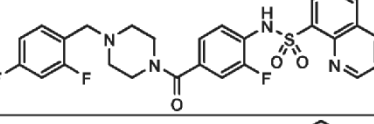
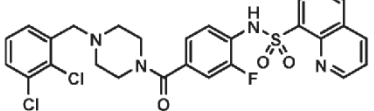
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	B
	A
	B
	B
	A

Figura 1

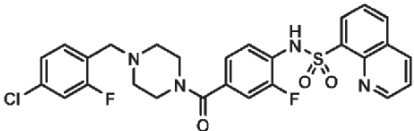
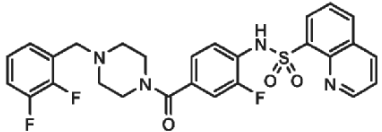
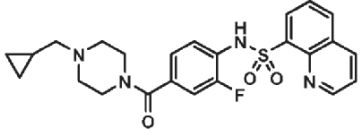
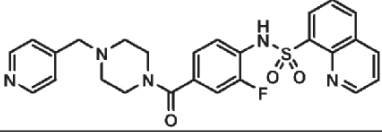
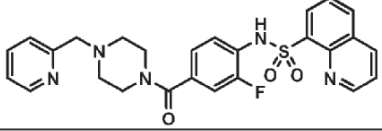
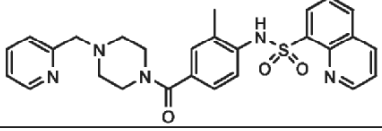
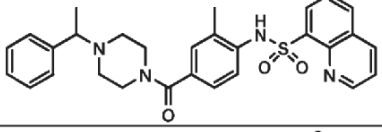
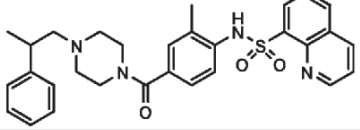
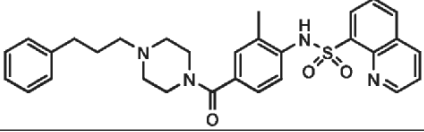
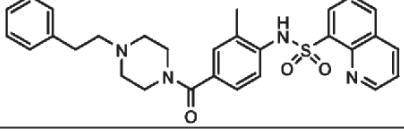
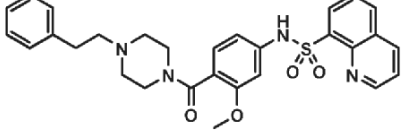
Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

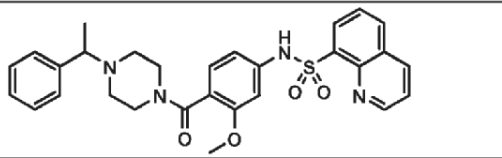
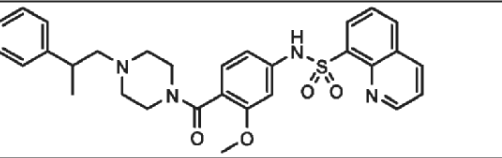
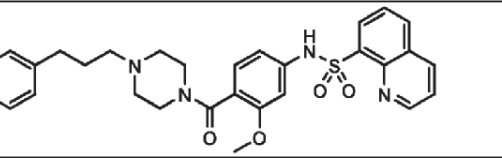
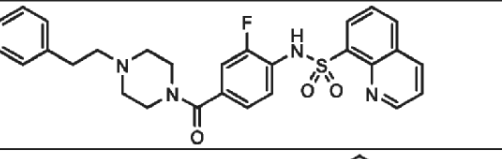
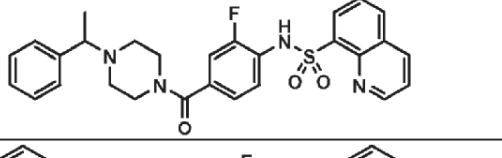
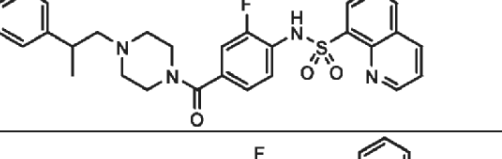
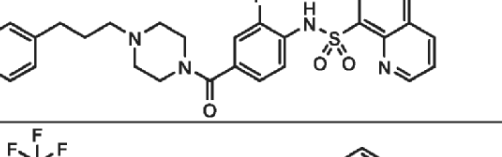
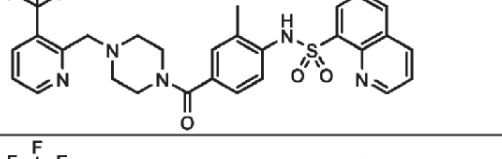
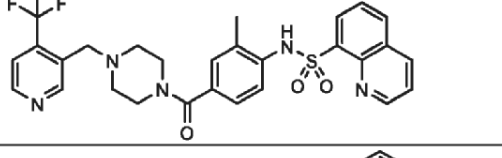
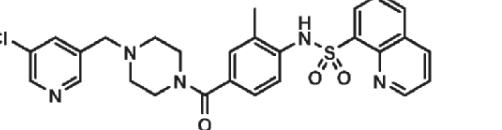
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	B
	B
	B
	A
	A
	A

Figura 1

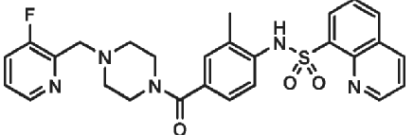
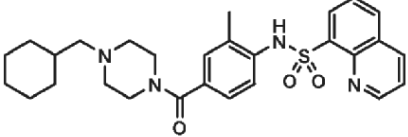
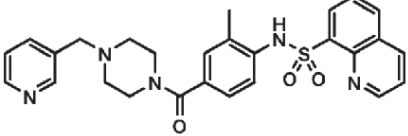
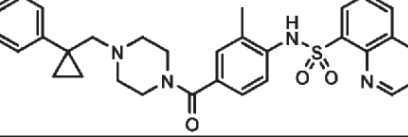
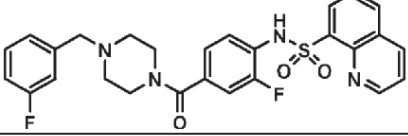
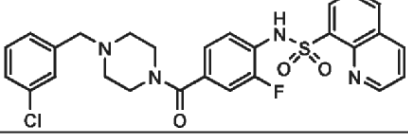
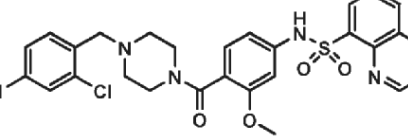
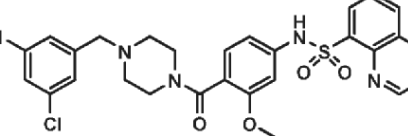
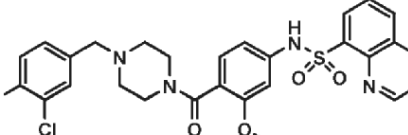
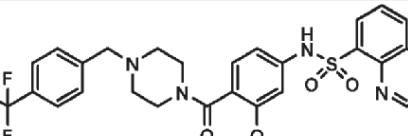
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A

Figura 1

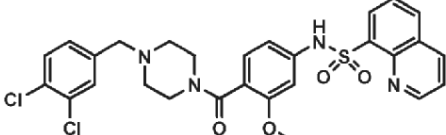
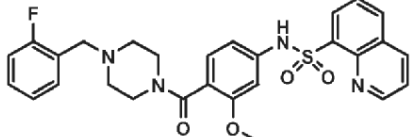
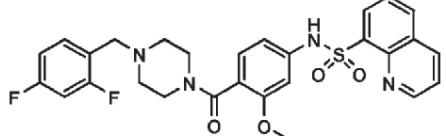
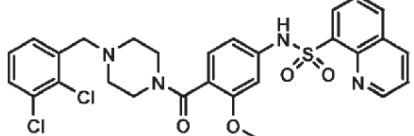
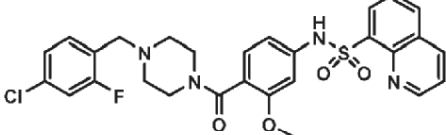
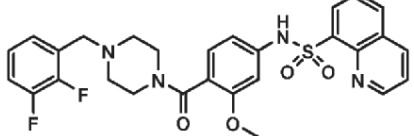
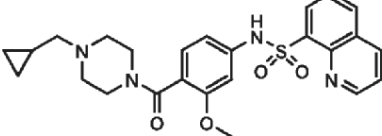
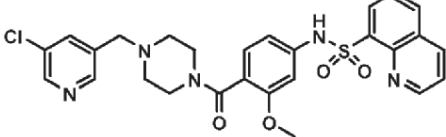
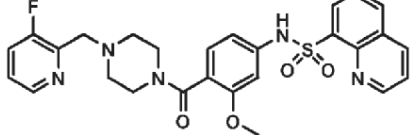
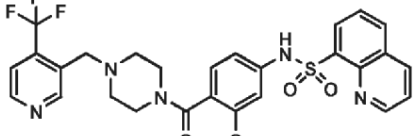
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	A

Figura 1

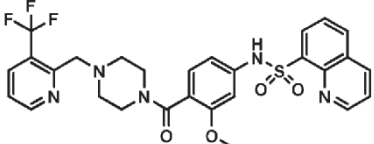
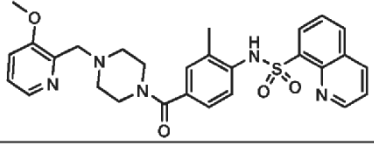
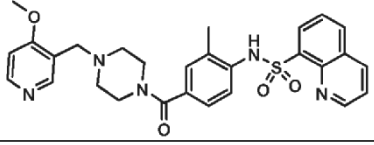
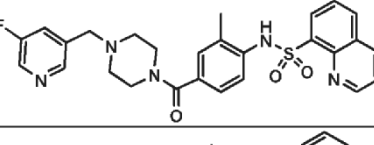
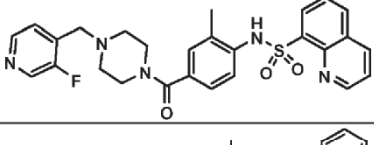
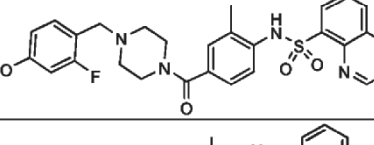
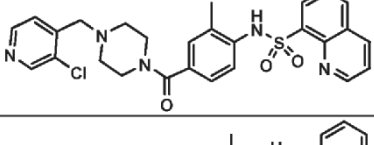
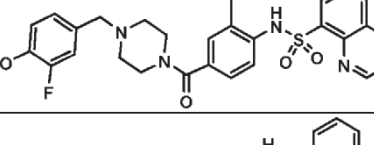
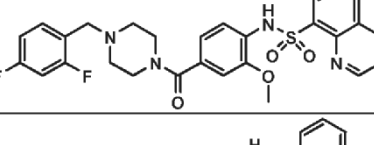
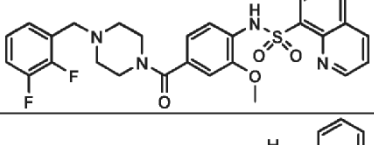
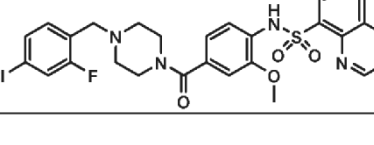
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

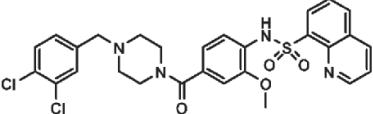
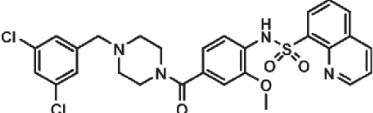
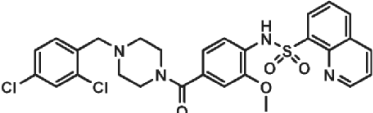
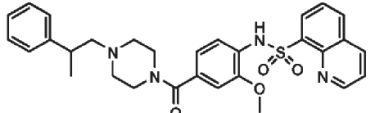
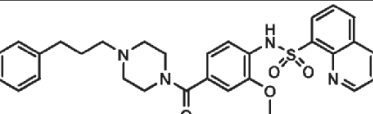
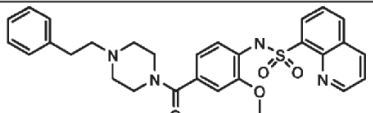
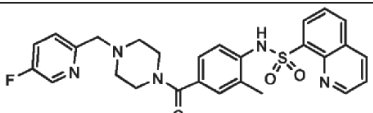
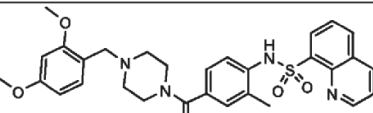
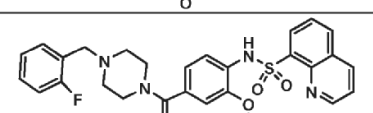
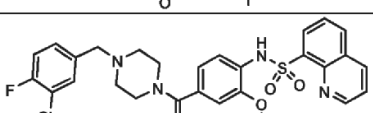
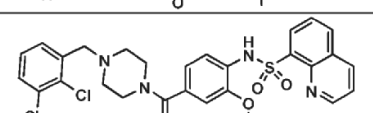
Compuesto	AC ₅₀
	A
	B
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

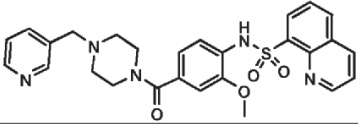
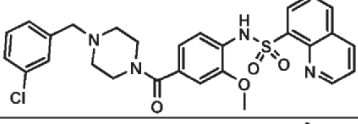
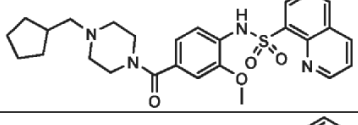
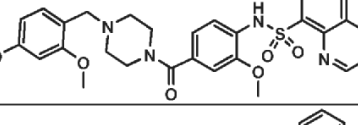
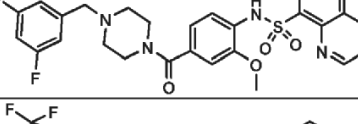
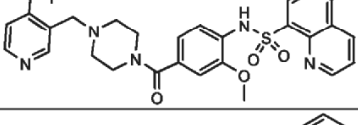
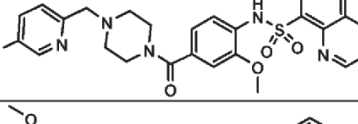
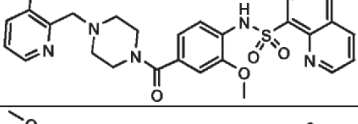
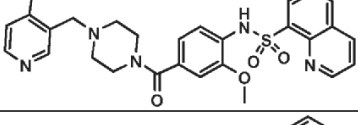
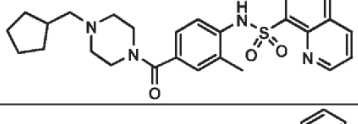
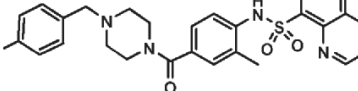
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	B
	A
	B
	A
	B
	B
	B
	B

Figura 1

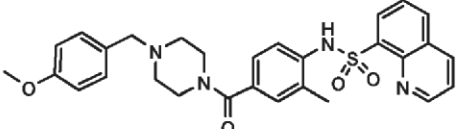
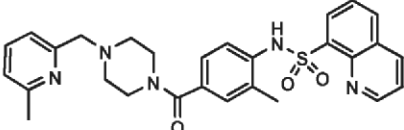
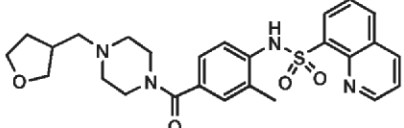
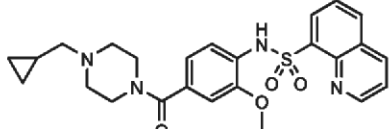
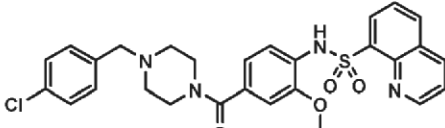
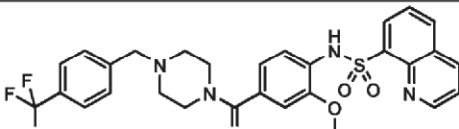
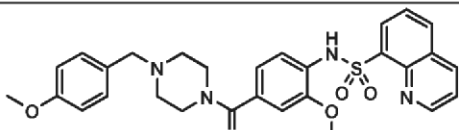
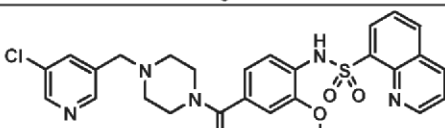
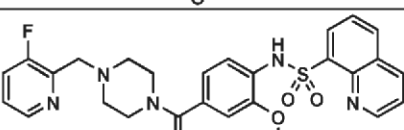
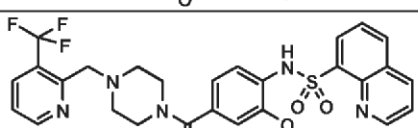
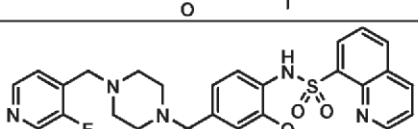
Compuesto	AC ₅₀
	B
	D
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Figura 1

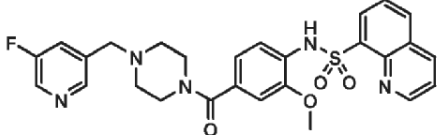
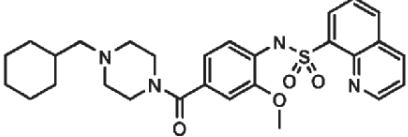
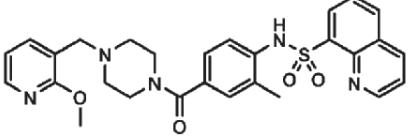
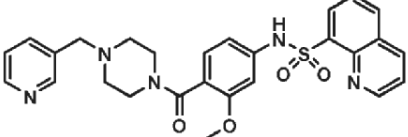
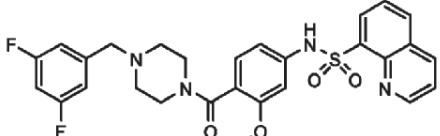
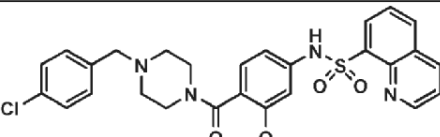
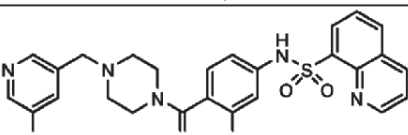
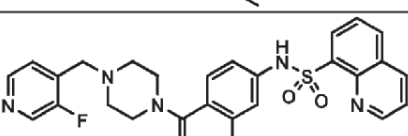
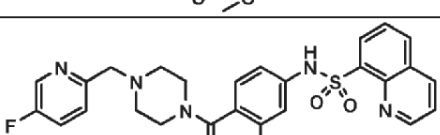
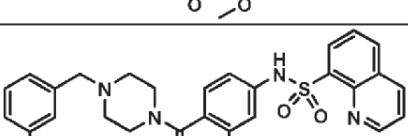
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	A

Figura 1

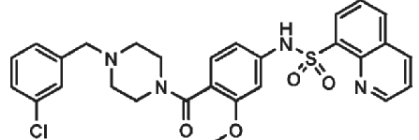
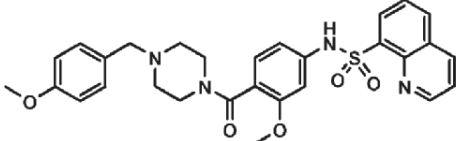
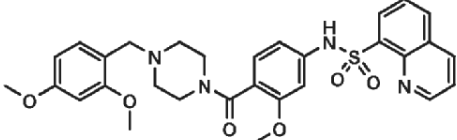
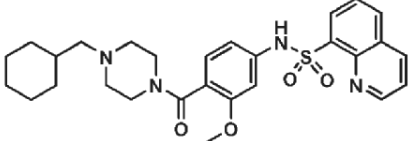
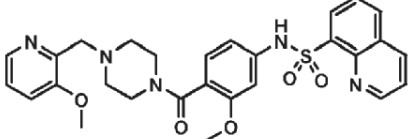
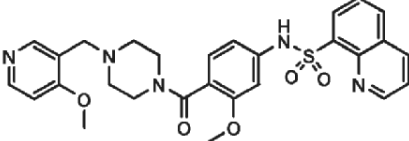
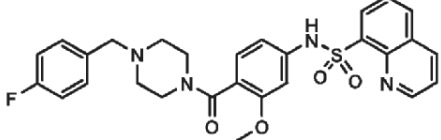
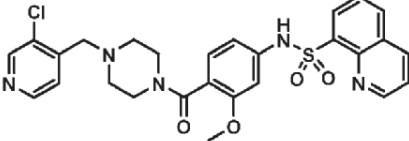
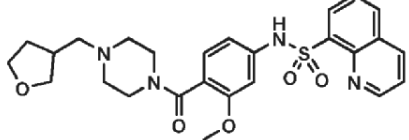
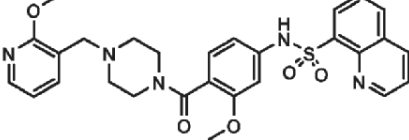
Compuesto	AC ₅₀
	A
	B
	A
	B
	B
	B
	A
	A
	B
	B

Figura 1

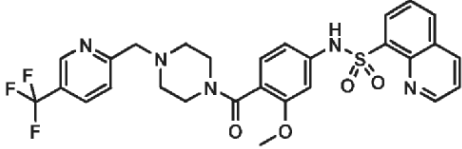
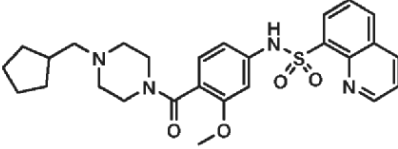
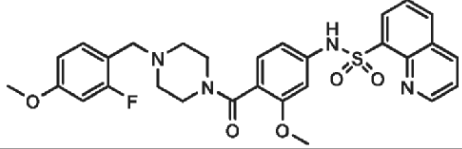
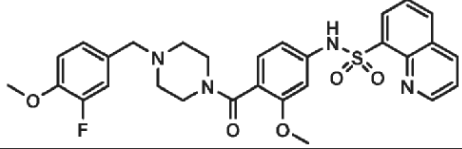
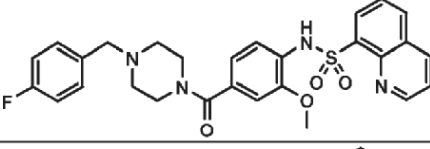
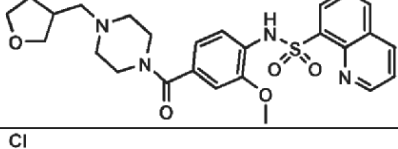
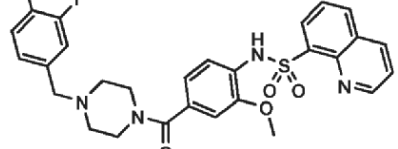
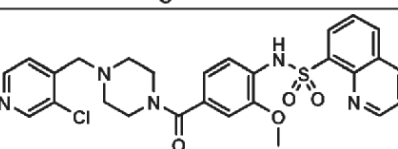
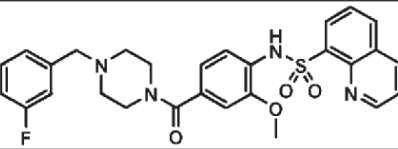
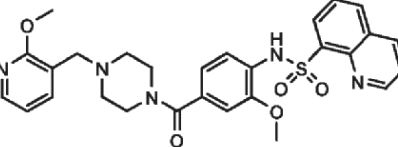
Compuesto	AC ₅₀
	B
	B
	A
	A
	A
	B
	A
	A
	A
	A

Figura 1

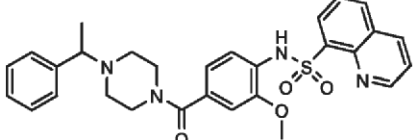
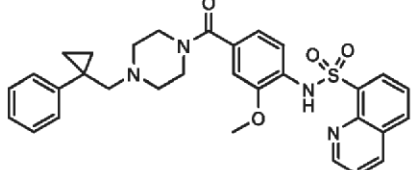
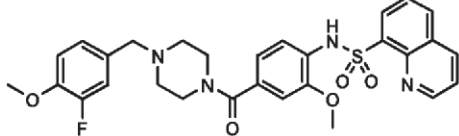
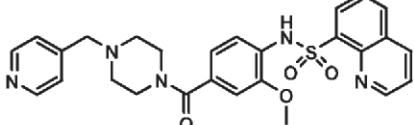
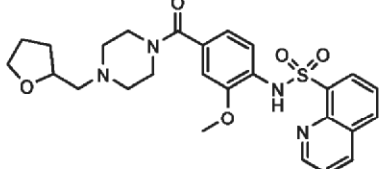
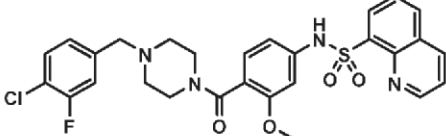
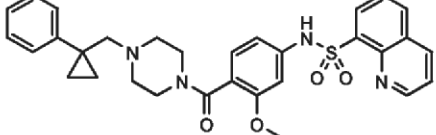
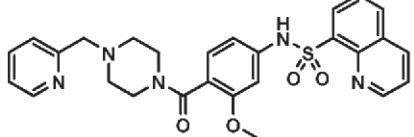
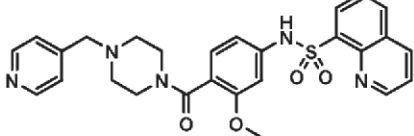
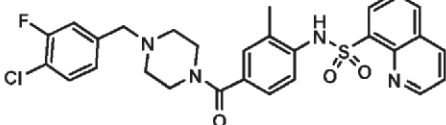
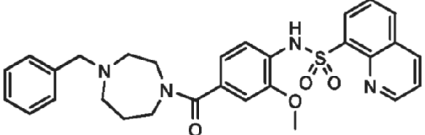
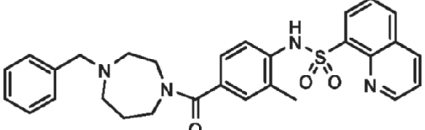
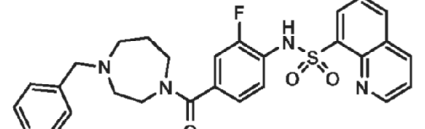
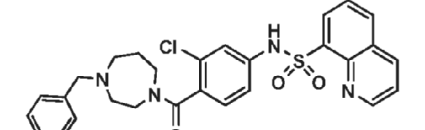
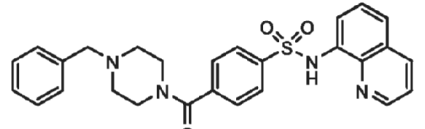
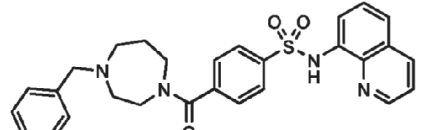
Compuesto	AC ₅₀
	A
	A
	B
	B
	B
	A
	B
	A
	B
	A

Figura 1

Compuesto	AC ₅₀
	B
	A
	C
	C
	A
	A