

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 558**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2012** **PCT/US2012/036413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012** **WO12151452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012** **E 12721111 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 2704720**

54 Título: **Activadores de piruvato cinasa R para uso en terapia**

30 Prioridad:

03.05.2011 US 201161482166 P

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

06.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SU, SHIN-SAN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 746 558 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

Activadores de piruvato cinasa R para uso en terapia

5 REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica prioridad respecto del documento U.S.S.N. 61/482.166, presentado el 3 de mayo de 2011.

10 Antecedentes

La deficiencia de piruvato cinasa (PKD) es uno de los defectos enzimáticos en los eritrocitos más comunes en el ser humano causada por mutaciones autosómicas recesivas del gen *PKLR* (Zanella, A., et al., Br J Haematol 2005, 130 (1), 11 -25). También es la mutación enzimática más frecuente en la ruta glucolítica central y ocupa la segunda posición detrás de la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) (Kedar, P., et al., Clin Genet 2009, 75 (2), 157-62) de la derivación de hexosa monofosfato.

Los eritrocitos humanos son únicos en que se enuclean cuando están maduros. Los eritrocitos inmaduros tienen núcleos, pero durante la eritropoyesis temprana, antes de convertirse en reticulocitos circulantes, extruyen el núcleo así como otros orgánulos, tales como las mitocondrias, el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, para dejar espacio para la hemoglobina transportadora de oxígeno. Como resultado de la falta de mitocondrias, los glóbulos rojos maduros no emplean el oxígeno que transportan para sintetizar de manera económica adenosina trifosfato (ATP), como hacen otras células normales diferenciadas. En cambio, los glóbulos rojos dependen enteramente de la glucólisis anaerobia para ciclar la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) y producir ATP, una fuente de energía esencial usada en gran medida para impulsar las bombas de K^+/Na^+ y Ca^{2+} dependientes de ATPasa, a fin de mantener la integridad y flexibilidad de la membrana a medida que navegan por los vasos sanguíneos. En el trastorno de la PKD, las dos anomalías metabólicas distintivas son el agotamiento de ATP y el aumento concomitante de 2,3-difosfoglicerato, lo que es coherente con la acumulación de intermedios glucolíticos superiores. Además, una de las consecuencias del nivel reducido de ATP y piruvato es el nivel reducido de lactato, que da lugar a la incapacidad para regenerar el NAD^+ a través de la lactato deshidrogenasa para su uso adicional en la glucólisis. La falta de ATP altera el gradiente de cationes a través de la membrana de los glóbulos rojos, provocando la pérdida de potasio y agua, lo que provoca deshidratación, contracción y crenación y ocasiona la destrucción prematura y un tiempo de vida reducido de los glóbulos rojos (RBC). Dichos glóbulos rojos defectuosos se destruyen en el bazo y la tasa de hemólisis excesiva en el bazo provoca la manifestación de la anemia hemolítica. Aún no se ha aclarado el mecanismo exacto mediante el cual PKD secuestra a los RBC recientemente madurados para acortar eficazmente las semividas generales de los RBC circulantes, pero los estudios recientes sugieren que la desregulación metabólica afecta no solo a la supervivencia celular, sino también al proceso de maduración que da como resultado una eritropoyesis ineficaz (Aizawa, S. et al., Exp Hematol 2005, 33 (11), 1292-8).

La piruvato cinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo del fosfoenolpiruvato (PEP) al ADP, proporcionando una molécula de piruvato y una molécula de ATP. La enzima tiene una necesidad absoluta de cationes Mg^{2+} y K^+ para impulsar la catálisis. La PK funciona como la última etapa crítica en la glucólisis debido a que es una reacción esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas. Además de su papel en la síntesis de una de las dos moléculas de ATP del metabolismo de la glucosa a piruvato, la piruvato cinasa también es un importante regulador del metabolismo celular. Controla el flujo de carbono en la glucólisis inferior para proporcionar metabolitos intermedios clave para alimentar los procesos biosintéticos, tales como, entre otros, la vía de pentosa-fosfato, para mantener un metabolismo celular sano. Debido a estas funciones críticas, la piruvato cinasa está estrechamente controlada tanto a nivel de expresión génica como de alosteros enzimáticos. En mamíferos, la piruvato cinasa completamente activada existe como una enzima tetramérica. Cuatro isoenzimas diferentes (M1, M2, L y R) se expresan a partir de dos genes separados. La isoenzima PKR específica de eritrocitos se expresa a partir del gen *PKLR* ("gen L") ubicado en el cromosoma 1q21. Este mismo gen también codifica la isoenzima PKL, que se expresa predominantemente en el hígado. *PKLR* consiste en 12 exones, siendo el exón 1 específico de eritroides mientras que el exón 2 es específico del hígado. Las otras dos isoenzimas de mamíferos, PKM1 y PKM2, se producen a partir del gen *PKM* ("gen M") por medio de eventos de corte y empalme alternativo controlados por proteínas hnRNP. La isoenzima PKM2 se expresa en tejidos fetales y en células adultas en proliferación, tales como células cancerosas. Tanto PKR como PKM2 se expresan de hecho en proeritroblastos. Sin embargo, tras la diferenciación y maduración eritroide, se reduce gradualmente la expresión de PKM2 y se reemplaza progresivamente por PKR en los eritrocitos maduros.

Clínicamente, el trastorno de deficiencia de PKR hereditaria se manifiesta en forma de anemia hemolítica no esferocítica. La gravedad clínica de este trastorno varía desde síntomas no observables en la hemólisis totalmente compensada hasta anemia grave potencialmente mortal que requiere transfusiones crónicas y/o esplenectomía en el desarrollo temprano o durante el estrés fisiológico o infecciones graves. La mayoría de individuos afectados que son asintomáticos, paradójicamente debido a una mayor capacidad de transferencia de oxígeno, no necesitan tratamiento alguno. Sin embargo, para algunos de los casos más graves, aunque desde la perspectiva poblacional son extremadamente raros, con una prevalencia estimada de 51 por millón (Beutler, E. Blood 2000, 95 (11), 3585-8), no existe un tratamiento modificador de la enfermedad disponible para estos pacientes más allá de los cuidados paliativos.

(Tavazzi, D. et al., *Pediatr Ann* 2008, 37 (5), 303-10). Estos pacientes con anemia hemolítica hereditaria no esferocítica (HNSHA) presentan una clara necesidad médica no satisfecha.

Las mutaciones genéticas heterogéneas en PKR dan lugar a la desregulación de su actividad catalítica. Desde la clonación inicial de PKR y la comunicación de una sola mutación puntual de Thr³⁸⁴>Met asociada con un paciente de HNSHA (Kanno, H. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, 88 (18), 8218-21), en la actualidad se ha informado en todo el mundo de aproximadamente 200 mutaciones diferentes comunicadas asociadas con esta enfermedad (Zanella, A. et al., *Br J Haematol* 2005, 130 (1), 11-25; Kedar, P., et al., *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62; Fermo, E. et al., *Br J Haematol* 2005, 129 (6), 839-46; Pissard, S. et al., *Br J Haematol* 2006, 133 (6), 683-9). Aunque estas mutaciones representan una gran variedad de lesiones genéticas que incluyen anomalías de eliminación y transcripcionales o traduccionales, el tipo con diferencia más común es la mutación de sentido perdido en la región codificante que de un modo u otro afecta a restos conservados en dominios que son estructuralmente importantes para una función catalítica óptima de PKR. El patrón de prevalencia de mutaciones parece estar distribuido de manera no uniforme entre grupos étnicos específicos. Por ejemplo, las sustituciones de codones más frecuentes comunicadas para pacientes norteamericanos y europeos parecen ser Arg⁴⁸⁶>Trp y Arg⁵¹⁰>Gln, mientras que las mutaciones Arg⁴⁷⁹>His, Arg⁴⁹⁰>Trp y Asp³³¹>Gly se encontraron con más frecuencia en pacientes asiáticos (Kedar, P., et al., *Clin Genet* 2009, 75 (2), 157-62).

Se describen compuestos y composiciones que comprenden compuestos que modulan a PKM2 en el documento WO 2011/002817 A1.

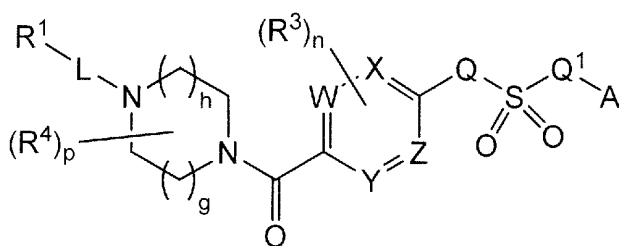
Beutler et al., *Am. J. Med. Exc. Med., Inc.* 1097, 83(5), 899-904 describen una actividad de piruvato cinasa elevada en pacientes con anemia hemolítica debido a la "deficiencia" de piruvato cinasa de los glóbulos rojos.

El documento WO 2012/092442 A1 divulga compuestos y su uso en la terapia como moduladores de piruvato cinasa M.

Petz et al., *Blood JUL* 1984, 1984, 64(1), 301-304 divulgan moléculas de IgG aumentadas unidas a la superficie de glóbulos rojos de pacientes con anemia de células falciformes.

Sumario

La presente invención se refiere a un compuesto para su uso terapéutico en un método para aumentar el tiempo de vida de los glóbulos rojos (RBC) en un paciente que lo necesite que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



(I);

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

cada uno de Q y Q¹ se selecciona independientemente entre un enlace o NR^b;

A es arilo bicíclico opcionalmente sustituido o 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)- (en los que el punto de unión a R¹ está en el lado izquierdo);

R¹ se selecciona entre alquilo, carbociclo, 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 heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo, =O; -OR^a y fenilo, o dos R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo puenteado, condensado o

espirocondensado, un arilo o un heteroarilo;

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 haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo 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;

n es 0, 1 o 2;

m es 1, 2 o 3;

h es 0, 1 o 2;

g es 0, 1 o 2;

la suma de g + h es igual o mayor a 2; y

p es 1 o 2.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso terapéutico en un método para activar la piruvato cinasa R (PKR) en la sangre de un paciente que lo necesite que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso terapéutico en un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre de un paciente que lo necesite que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de la anemia hemolítica que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) es una deficiencia de piruvato cinasa R (PKR) y en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de la talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig; hemoglobinuria paroxística nocturna; anemia hemolítica adquirida, por ejemplo, anemias congénitas; o anemia de enfermedades crónicas que comprende (I) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

Se describe un compuesto para su uso en un método para aumentar el tiempo de vida de los glóbulos rojos (RBC) que lo necesiten, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto divulgado

en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Se describe un compuesto para su uso en un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre que lo necesite, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal del mismo y un vehículo; o (3) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Se describe un compuesto para su uso en un método para tratar la anemia hemolítica no esferocítica hereditaria que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Se describe un compuesto para su uso en un método para tratar la anemia de células falciformes que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Se describe un compuesto para su uso en un método para tratar la anemia hemolítica (por ejemplo, anemia hemolítica crónica provocada por deficiencia de fosfoglicerato cinasa, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3):206) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Se describe un compuesto para su uso en un método para tratar la talasemia (por ejemplo, beta-talasemia), esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, abetalipoproteinemia (o síndrome de Bassen-Komzweig), hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica adquirida (por ejemplo, anemias congénitas (por ejemplo, enzimopatías)) o anemia de enfermedades crónicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

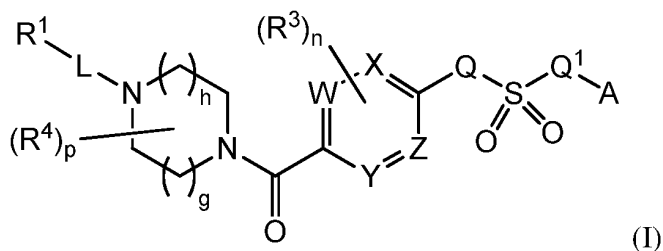
30 Se describe un compuesto para su uso en un método para tratar enfermedades o afecciones que se asocian con niveles aumentados de 2,3-difosfoglicerato (por ejemplo, enfermedades hepáticas (Am J Gastroenterol, 1987;82(12):1283) y Parkinson (J. Neurol, Neurosurg, and Psychiatry 1976;39:952) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de (1) un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son activadores de mutantes de PKR que tienen menores actividades en comparación con el tipo silvestre, siendo por tanto útiles para métodos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar a la actividad enzimática (eficacia catalítica), las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bifosfato (FBP)/ATP) y/o termoestabilidad de la enzima. Se describen ejemplos de dichas mutaciones en Valentini et al., JBC 2002. Algunos ejemplos de los mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q y R490W. Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento afectan a las actividades de mutantes de PKR activando a mutantes de PKR insensible a FBP, restaurando la termoestabilidad de mutantes con estabilidad reducida o restaurando la eficacia catalítica en los mutantes deteriorados. La actividad activadora de los presentes compuestos contra mutantes de PKR puede evaluarse siguiendo un método descrito en el ejemplo 1. Los compuestos descritos en el presente documento también son activadores de PKR de tipo silvestre.

40 En una realización, a fin de aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, se añade directamente un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en el presente documento a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración). Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento aumentan el tiempo de vida

de los RBC, contrarrestando de este modo el envejecimiento de la sangre almacenada, al afectar la tasa de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una reducción en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico hacia el estado R u oxigenado, produciendo de este modo una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la formación de células falciformes, aumentando la afinidad por el oxígeno causada por el agotamiento del 2,3-DPG, estabilizando de este modo a la oxi-hemoglobina, más estable. Por consiguiente, en una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles como agentes contra la formación de células falciformes. En otra realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, se añade directamente un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en el presente documento a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al sujeto (por ejemplo, el paciente) directamente (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración).

En el presente documento se describen compuestos de fórmula I que activan la piruvato cinasa R (PKR), enzimas de tipo silvestre y/o mutantes (tales como aquellas descritas en el presente documento) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

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

Q y Q¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b;

A es arilo bicíclico opcionalmente sustituido o 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)- (en los que el punto de unión a R¹ está en el lado izquierdo);

R¹ se selecciona entre alquilo, carbociclo, 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 heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo, =O, -OR^a y fenilo, o dos R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo;

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 haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquilnitrilo, 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;

g es 0, 1 o 2;

la suma de g + h es igual o mayor a 2; y

p es 0, 1 o 2; y con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea

N-[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-quinoxalinil]-4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-bencenosulfonamida;

N-[4-[[4-(2-furanilmetil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-N-[4-[[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

N-[4-[[4-(2-etoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

N-[4-[[4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-N-[4-[[4-(2-hidroxifenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

éster éflico del ácido 4-[4-[[2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-il]sulfonil]amino]benzoil]-1-piperazincarboxílico;

N-[4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

N-[4-[(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida; o

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los detalles de la construcción y disposición de los componentes establecidos en la siguiente descripción e ilustrados en los dibujos no están destinados a ser limitantes. Las realizaciones pueden ponerse en práctica o realizarse de diversas maneras. También, la fraseología y terminología usadas en el presente documento son para fines de descripción y no deben considerarse limitativas. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variaciones de los mismos en el presente documento, pretende incluir los elementos enumerados a continuación en el presente documento y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales.

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 monovalente que puede ser de cadena lineal o de cadena 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 él. En determinados aspectos, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otros aspectos, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por halo e incluye restos alquilo en los que todos los hidrógenos se han reemplazado por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo).

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alqueno. En determinados aspectos, el término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-6 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. En otros aspectos, el término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-4 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces.

El término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo monovalente, lineal o ramificada, que contiene 2-12 átomos de carbono y caracterizada porque tiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquino.

Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a radicales -NH(alquilo) y -NH(alquilo)₂, respectivamente.

El término "aralquilamino" se refiere a un radical -NH(aralquilo).

El término "alquilaminoalquilo" se refiere a un radical (alquil)NH-alquilo-.

El término "dialquilaminoalquilo" se refiere a un radical (alquil)₂N-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 "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antracenilo.

Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno del alquilo está reemplazado por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo. Los ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo.

El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillo totalmente saturados (por ejemplo, cicloalquilos), y sistemas de anillo parcialmente saturados.

El término "cicloalquilo", como se emplea en el presente documento, incluye grupos hidrocarburo saturado, cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (por

ejemplo, con uno o más sustituyentes). Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos totalmente aromático, monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente).

El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos no aromático, monocíclico de 3-10 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (por ejemplo, átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O o S si es monocíclico, bicíclico o tricíclico, respectivamente). El heteroátomo puede estar opcionalmente en el punto de unión del sustituyente heterociclilo. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, pirrolidino, pirimidino y pirrolidino.

Se considera que los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y anillos tanto aromáticos como no aromáticos son grupos heterociclilo de acuerdo con presente definición. Dichos sistemas de anillo bicíclicos o tricíclicos pueden caracterizarse como alternativa como que son un arilo o un heteroarilo condensado a un carbociclilo o heterociclilo, particularmente en aquellos casos en los que se requiere que el enlace del anillo al resto de la molécula sea aromático.

Los términos "heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

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

El término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo, carbociclocarbonilo, arilcarbonilo, heterociclilcarbonilo o heteroarilcarbonilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido adicionalmente (por ejemplo, con uno o más sustituyentes).

Todos los sistemas de anillo (es decir, arilo, heteroarilo, carbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, etc.) o porciones del sistema de anillo de grupos (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de carbono sustituibles con sustituyentes que incluyen: halo, $-C\equiv N$, alquilo C_1-C_4 , $=O$, carbociclo C_3-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo), alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-SH$, $-S$ -(alquilo C_1-C_4), $-(alquil\ C_1-C_4)-N(R^{b1})(R^{b2})$, $-N(R^{b1})(R^{b2})$, $-O$ -(alquil C_1-C_4)- $N(R^{b1})(R^{b2})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-O$ -(alquil C_1-C_4)- $N(R^{b1})(R^{b2})$, $-C(O)-O(R^{b1})$, $-OC(O)(R^{b1})$, $-O-C(O)-O(R^{b1})$, $-C(O)-N(R^{b1})(R^{b2})$, $-N(R^{b1})-C(O)R^{b1}$, $-N(R^{b1})C(O)N(R^{b1})(R^{b2})$, $-N(R^{b1})-S(O)_{1-2}R^{b1}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{b1})(R^{b2})$, $-N(R^{b1})S(O)_{1-2}N(R^{b1})(R^{b2})$, $-(alquil\ C_1-C_4)-C(O)-N(R^{b1})(R^{b2})$, $-O$ -(heteroarilo), $-O$ -(heterociclo), $-O$ -fenilo, $-$ heteroarilo, $-$ heterociclo y $-$ fenilo, en los que:

cada R^{b1} se selecciona independientemente entre hidrógeno, $-alquilo\ C_1-C_4$, carbociclo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; o

dos R^{b1} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados para formar un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$ y O, cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), halo, $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo C_1-C_4) o $-N$ -(alquilo C_1-C_4)₂; y

cualquier átomo de carbono en un sustituyente fenilo, carbociclo (por ejemplo, cicloalquilo), heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más de $-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-(fluoroalquilo\ C_1-C_4)$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-O$ -(fluoroalquilo C_1-C_4), halo, $-NH_2$, $-NH$ -(alquilo C_1-C_4) o $-N$ -(alquilo C_1-C_4)₂.

Todos los sistema de anillo heterociclilo (y cualquiera de los sustituyentes heterociclilo en cualquier sistema de anillo) están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos de nitrógeno sustituibles cualesquiera con $-alquilo\ C_1-C_4$, oxo, alquilo C_1-C_4 sustituido con flúor o acilo.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

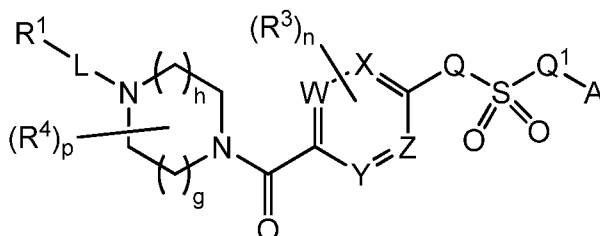
El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno, que forma un carbonilo cuando se une a carbono, un N-óxido cuando se une a nitrógeno y un sulfóxido o sulfona cuando se une a azufre.

El término "activador", como se usa en el presente documento, significa un agente que aumenta (de manera medible) la actividad de la piruvato cinasa R de tipo silvestre (wtPKR) o provoca el aumento de la actividad de la piruvato cinasa R de tipo silvestre (wtPKR) hasta un nivel que es mayor que los niveles basales de actividad de wtPKR o un agente que aumenta (de manera medible) la actividad de una piruvato cinasa R mutante (mPKR) o provoca el aumento de la actividad de la piruvato cinasa R mutante (mPKR) hasta un nivel que es mayor que los niveles basales de actividad de PKR mutante, por ejemplo, hasta un nivel que es un 20 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la

actividad de PKR de tipo silvestre.

Compuestos

- 5 En el presente documento se describen compuestos y composiciones que activa PKR de tipo silvestre y/o PKR mutantes, tales como los que se describen en el presente documento. 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:



(I)

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

Q y Q¹ se seleccionan independientemente entre un enlace o NR^b;

A es arilo bicclico opcionalmente sustituido o heteroarilo bicclico opcionalmente sustituido;

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

R¹ se selecciona entre alquilo, carbociclo, 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 heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo, =O, -OR^a y fenilo, o dos R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo puenteado, condensado o espirocondensado, un arilo o un heteroarilo;

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 haloalcoxi 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, alquilino, 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;

g es 0, 1 o 2;

la suma de g + h es igual o mayor a 2; y

p es 0, 1 o 2; y con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea

N-[3-[(3,5-dimetoxifenil)amino]-2-quinoxalinil]-4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-bencenosulfonamida;

N-[4-[[4-(2-furanilmetil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-N-[4-[[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

N-[4-[[4-(2-etoxifenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(3-tienilmetil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

N-[4-[[4-(2,3-dimetilfenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

2,3-dihidro-N-[4-[[4-(2-hidroxifenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

éster etílico del ácido 4-[4-[(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-il)sulfonyl]amino]benzoil]-1-piperazincarboxílico;

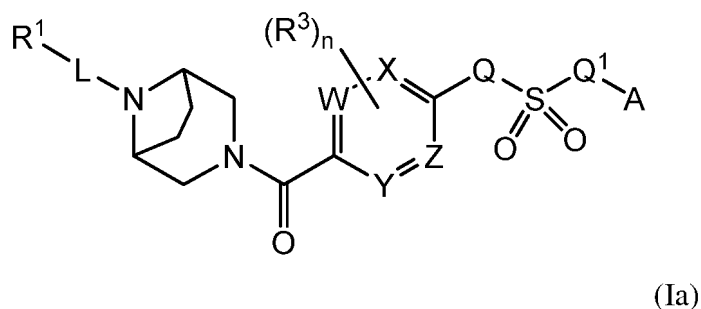
N-[4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

N-[4-[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida;

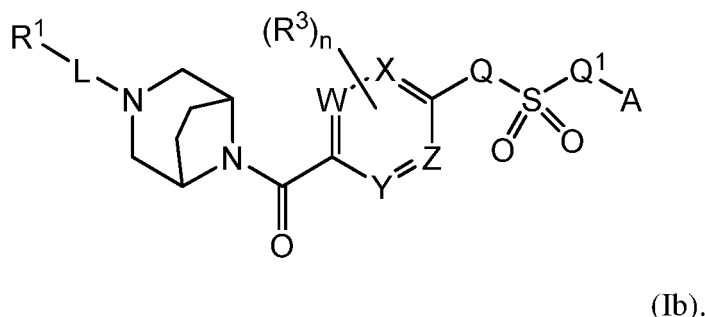
2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida; o

2,3-dihidro-2-oxo-N-[4-[[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]carbonil]fenil]-1H-benzoimidazol-5-sulfonamida.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p es 1 o 2. En un aspecto de esta realización, p es 2 y el compuesto tiene la fórmula la:



(Ia) o la fórmula Ib:

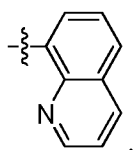


5

(Ib). En un aspecto alternativo de esta realización, p es 1 o 2; y cada R⁴ se selecciona independientemente entre (S)-alquilo, (R)-alquilo, (S)-fenilo y (R)-fenilo. En un aspecto incluso más específico de esta realización, g es 1, h es 1; p es 1 o 2; y cada R⁴ se selecciona independientemente entre (S)-metilo, (R)-metilo, (S)-etilo, (R)-etilo, (S)-isopropilo, (R)-isopropilo, (S)-fenilo y (R)-fenilo. En otro aspecto alternativo más, p es 2 y los dos R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo fenilo que está condensado con el anillo piperazina.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, n es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En un aspecto, A es



En algunas realizaciones, g es 1 o 2; h es 1 o 2; y g + h es 2 o 3. En un aspecto de esta realización, g + h = 2. En un aspecto alternativo de esta realización, g + h = 3.

En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los carbonos a los que están unidos forman un anillo fenilo.

En algunas realizaciones, W, X, Y, Z y los carbonos a los que están unidos forman un anillo piridilo. En un aspecto de esta realización, W, X e Y son CH y Z es N. En un aspecto alternativo, X, Y y Z son CH y W es N.

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

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

En algunas realizaciones, el anillo que comprende W, X, Y y Z está sin sustituir (es decir, n es 0). En algunas realizaciones, el anillo que comprende W, X, Y y Z está monosustituido (es decir, n es 1).

En algunas realizaciones donde n es 1, R³ se selecciona entre flúor, cloro, metilo, etilo, CF₃, metoxi y OCF₃.

En algunas realizaciones, Q es NR^b y Q¹ es un enlace. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^b es metilo. En otros aspectos de estas realizaciones, R^b es hidrógeno (H).

En algunas realizaciones, L es un enlace.

5 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 otros aspectos de estas realizaciones, un R^c es metilo y el otro R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, un R^c es $-CF_3$ y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^c son metilo. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos R^c tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 En algunas realizaciones, L es etilo o n-propilo.

En algunas realizaciones, L es $-C(O)-$.

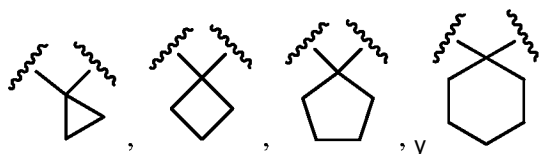
En algunas realizaciones, L es $-O-C(O)-$.

15 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 metilo y un R^c es hidrógeno. En algunos aspectos de estas realizaciones, ambos R^c son metilo.

20 En algunas realizaciones, L es $-(CR^cR^c)_m-O-C(O)-$ y m es 1 o 2. En algunos aspectos de estas realizaciones, cada R^c es hidrógeno.

En algunas realizaciones, L se selecciona entre un enlace, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-CH_2-OC(O)-$, $-(CH_2)_2-OC(O)-$, $-C(CH_3)_2-C(O)-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CF_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CHD-$, $-CD_2-$,

25



30 En algunas realizaciones, R^1 se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo y tetrahydro-2H-piran-2-ilo.

35 En ciertas realizaciones, R^1 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, metilo, CF_3 y metoxi.

40 Los compuestos descritos en el presente documento son útiles como activadores de mutantes de PKR que tienen menores actividades en comparación con el tipo silvestre, siendo por tanto útiles para métodos de la presente invención. Dichas mutaciones en PKR pueden afectar a la actividad enzimática (eficacia catalítica), las propiedades reguladoras (modulación por fructosa bifosfato (FBP)/ATP) y/o termoestabilidad de la enzima. Se describen ejemplos de dichas mutaciones en Valentini et al., JBC 2002. Algunos ejemplos de los mutantes que se activan mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen G332S, G364D, T384M, G37E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q y R490W. Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento afectan a las actividades de mutantes de PKR activando a mutantes de PKR insensible a FBP, restaurando la

45 termoestabilidad de mutantes con estabilidad reducida o restaurando la eficacia catalítica en los mutantes deteriorados. La actividad activadora de los presentes compuestos contra mutantes de PKR puede evaluarse siguiendo un método descrito en el ejemplo 18. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles como activadores de PKR de tipo silvestre.

50 En una realización, a fin de aumentar la vida útil de los glóbulos rojos, se añade directamente un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en el presente documento a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al paciente directamente (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración). Sin quedar ligados a teoría alguna, los compuestos descritos en el presente documento aumentan el tiempo de vida de los RBC, contrarrestando

55 de este modo el envejecimiento de la sangre almacenada, al afectar la tasa de liberación de 2,3-DPG de la sangre. Una reducción en el nivel de concentración de 2,3-DPG induce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina y desplaza el equilibrio alostérico hacia el estado R u oxigenado, produciendo de este modo una inhibición terapéutica de la polimerización intracelular que subyace a la formación de células falciformes, aumentando la afinidad por el oxígeno causada por el agotamiento del 2,3-DPG, estabilizando de este modo a la oxi-hemoglobina, más estable. Por consiguiente, en una realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles como agentes contra la formación de células falciformes.

60

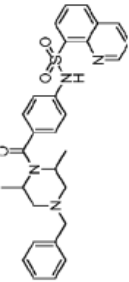
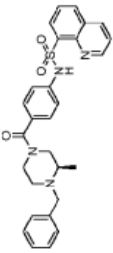
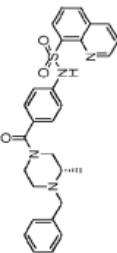
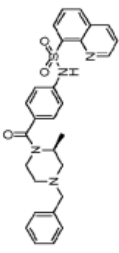
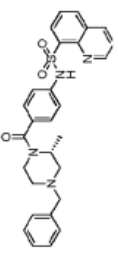
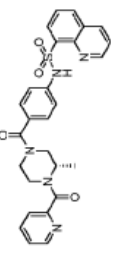
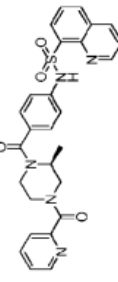
En otra realización, para regular el 2,3-difosfoglicerato, se añade directamente un compuesto, composición o composición farmacéutica descrita en el presente documento a sangre completa o células empaquetadas extracorpóreamente o se proporciona al paciente directamente (por ejemplo, por vía i.p., i.v., i.m., oral, inhalación (suministro en aerosol), transdérmica, sublingual y otras vías de administración).

5 Un compuesto descrito en el presente documento puede ser un activador de una PKR, por ejemplo, una PKR de tipo silvestre (ts) o mutada (por ejemplo, R510Q, R532W, OR T384W). En la tabla 1 se muestran compuestos ilustrativos. Como se muestra en la tabla 1, A se refiere a un compuesto que tiene un % de activación a 1 μ M de 1 a 100. B se refiere a un compuesto que tiene un % de activación a 1 μ M de 101 a 500. C se refiere a un compuesto que tiene un
10 % de activación a 1 μ M de > 500.

En la tabla 1, un compuesto descrito en el presente documento también puede tener una CA50 de PKR de tipo silvestre, PKR R532W, PKR T384W, PKR G332S, PKR G364D, PKR G37E y/o PKR R479H. AA se refiere a un CA50 inferior a 100 nM, BB se refiere a un CA50 de 101 nM a 500 nM y CC se refiere a un CA50 mayor que 500 nM.

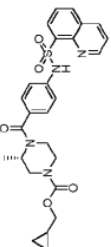
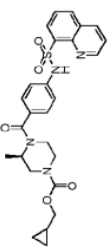
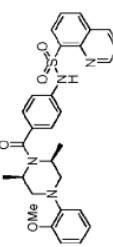
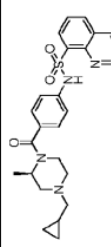
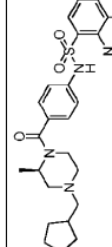
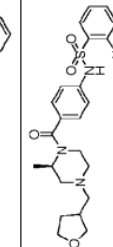
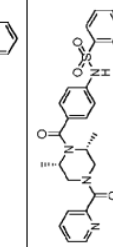
15

Tabla 1

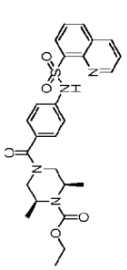
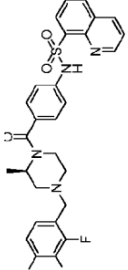
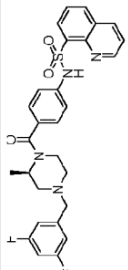
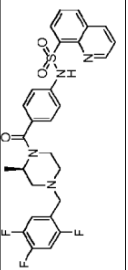
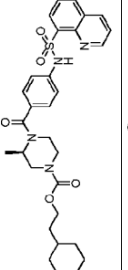
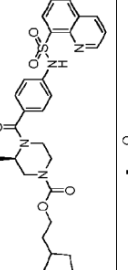
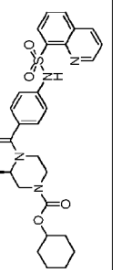
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	B	B		AA				
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	A	B						

(continuación)										
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	A	B	B						
	B	B	B	B						
	B	A	B	B						
	B	B	B	B	AA		CC			
	A	B	B	B	CC		CC			
	B	B	A	A						
	B	B	B	B	AA	CC	AA			

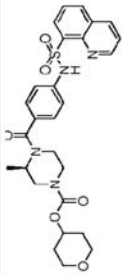
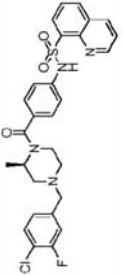
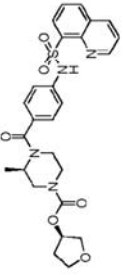
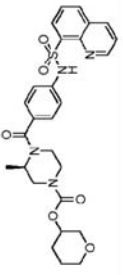
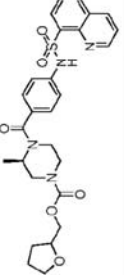
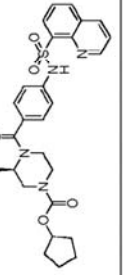
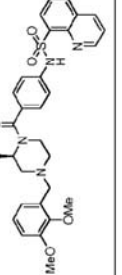
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	B	B	B						
	A	B	A	A						
	B	B	B	B						
	B	A	B	B						
	A	A	B	A						
	B	B	B	B						
	A	A	A	B						

(continuación)

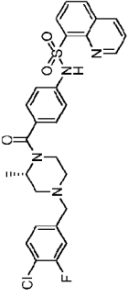
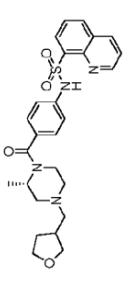
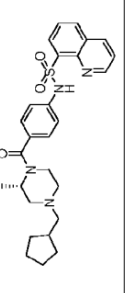
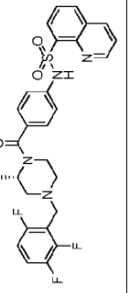
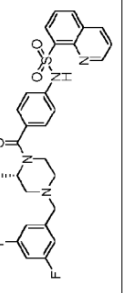
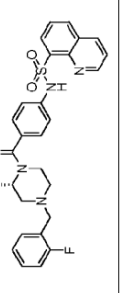
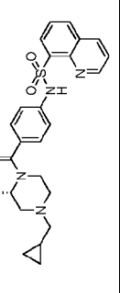
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	B	B					
	B	A	B	A					
	A	A	A	A					
	A	A	A	A					
	A	A	A	A					
	A	A	A	A					
	A	A	A	A					

(continuación)

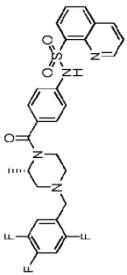
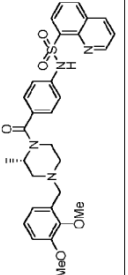
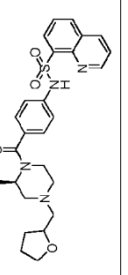
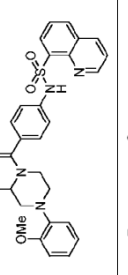
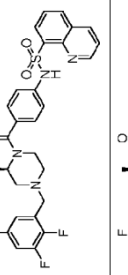
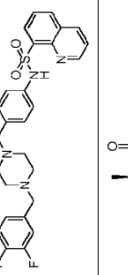
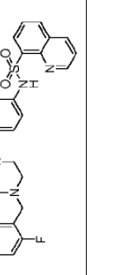
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	A	A	A						
	A	B	A	B						
	A	B	A	B						
	B	B	B	B						
	A	A	A	B						
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						

Estructura	(continuación)							
	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)
	A	B	B	B				
	A	B	B	B				
	B	B	B	B				
	A	B	B	B				
	B	B	B	B				
	B	B	B	B				
	A	A	B	B				

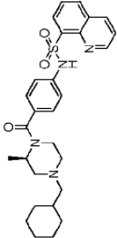
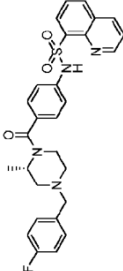
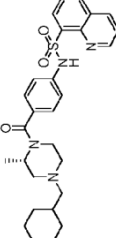
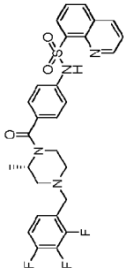
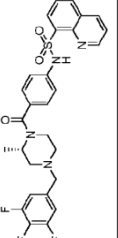
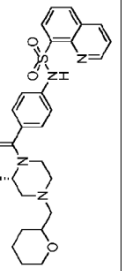
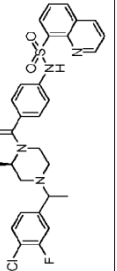
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	A	B					
	B	A	A	B					
	B	A	B	B					
	A	A	B	B					
	B	A	B	B					
	A	B	B	B					
	A	B	A	B					

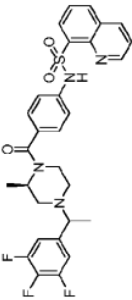
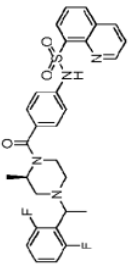
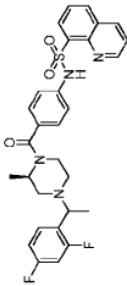
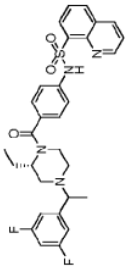
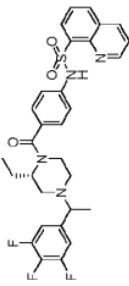
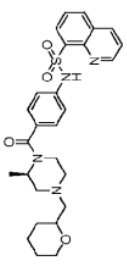
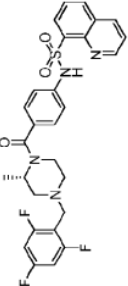
(continuación)

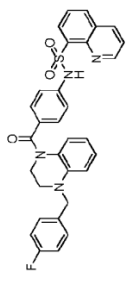
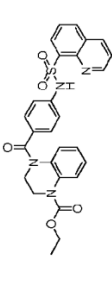
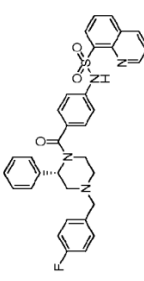
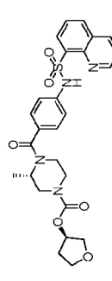
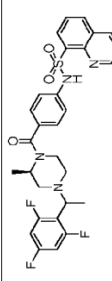
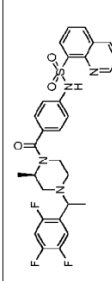
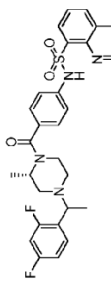
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	A	B	A					
	A	A	B	B					
	B	B	A	B					
	B	B	B	B	CC	AA	AA	BB	AA
	A	B	A	A					
	B	A	A	A					
	B	B	B	B					

(continuación)

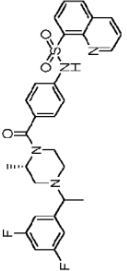
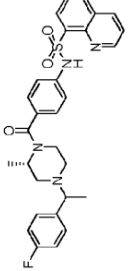
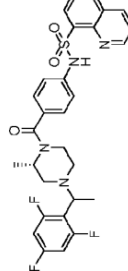
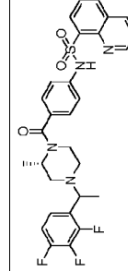
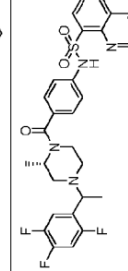
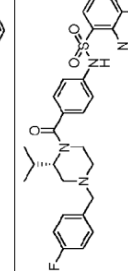
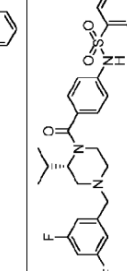
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	A	B					
	B	A	B	B					
	A	B	A	A					
	A	A	A	A					
	A	A	B	A					
	A	A	A	A					
	B	A	B	A					

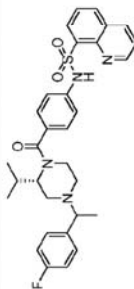
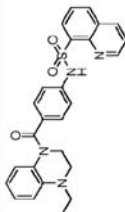
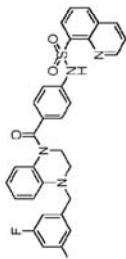
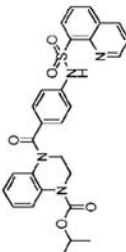
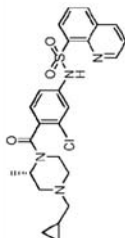
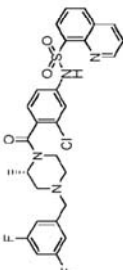
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	A	B	A						
	B	A	A	A						
	A	A	A	B						
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	A	B	B	B						
	A	B	B	A						

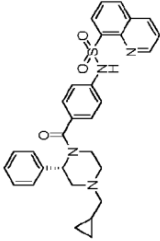
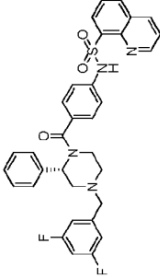
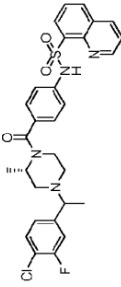
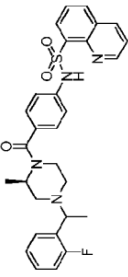
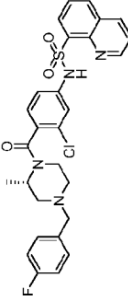
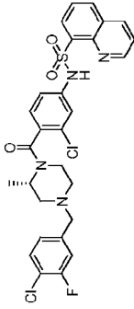
Estructura	(continuación)							
	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (µM)	CA50 de PKR R510Q (µM)	CA50 de PKR R532W (µM)	CA50 de PKR T384W (µM)
	A	A	A	A				
	B	B	A	B				
	A	A	A	A				
	A	B	B	B				
	A	B	B	B				
	B	B	A	B				
	A	B	B	B				

(continuación)

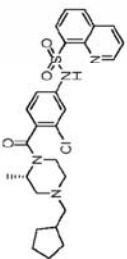
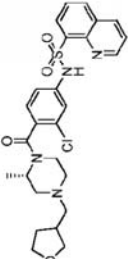
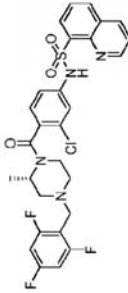
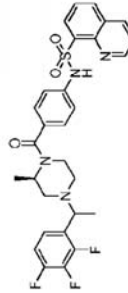
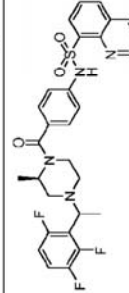
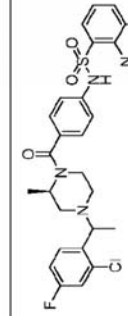
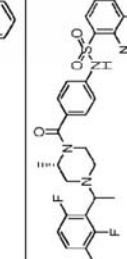
Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	A	A	A						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	A	A						
	A	B	B	B						
	A	A	B	A						
	A	A	B	A						

Estructura	(continuación)							CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR R510Q (μM)						
	A	B	B	B							
	A	B	B	B							
	A	B	B	B							
	A	A	A	A							
	A	A	A	A							
	B	B	A	A							

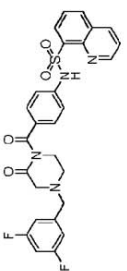
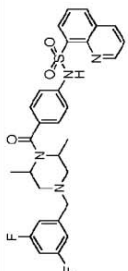
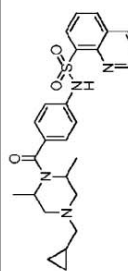
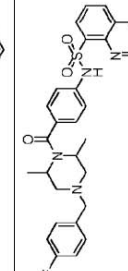
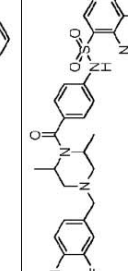
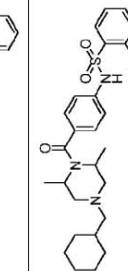
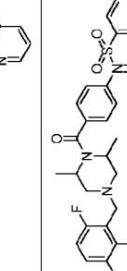
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	A	A	A					
	B	A	A	A					
	B	A	A	A					
	A	A	A	A					
	A	B	A	A					
	A	B	B	A					

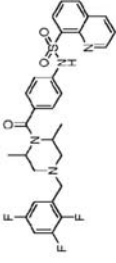
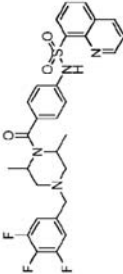
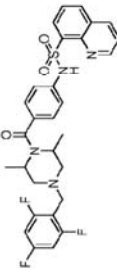
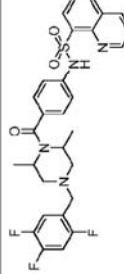
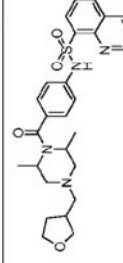
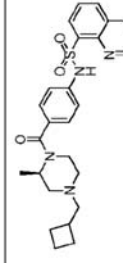
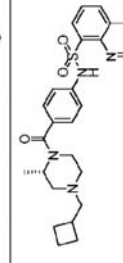
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	A	A	A	A						
	A	B	B	A						
	B	A	B	B						
	A	A	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	B	A						

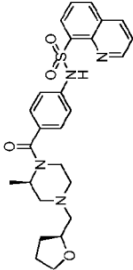
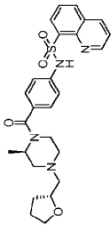
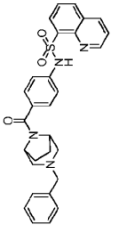
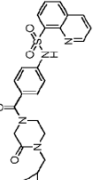
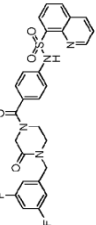
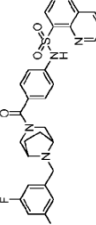
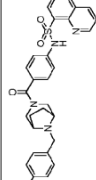
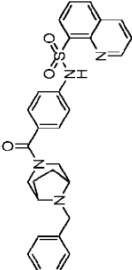
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (µM)	CA50 de PKR R510Q (µM)	CA50 de PKR R532W (µM)	CA50 de PKR T384W (µM)	CA50 de PKR G364D (µM)	CA50 de PKR R479H (µM)
	A	B	B	B						
	B	B	A	A						
	A	B	B	B						
	A	B	A	A						
	B	A	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	A	A						

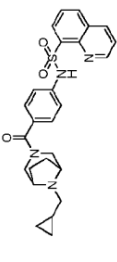
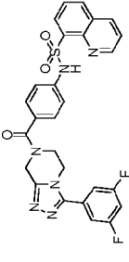
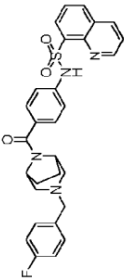
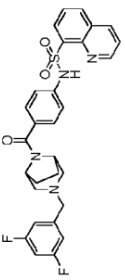
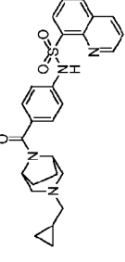
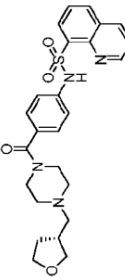
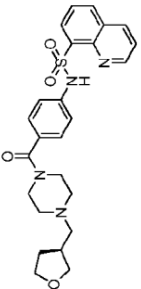
(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	B	B						
	A	B	A	A						
	B	B	A	B						
	B	A	A	B						
	B	A	A	A						
	B	B	A	B						
	B	B	B	B						

(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	B	B					
	A	B	B	B					
	B	B	B	B					
	A	A	B	B					
	B	B	B	B					
	B	A	B	B					
	B	A	A	B					
	B	B	B	B					

(continuación)

Estructura	% de act. 510Q	% de act. 532W	% de act. 384W	% de act. TS	CA50 de PKR TS (μM)	CA50 de PKR R510Q (μM)	CA50 de PKR R532W (μM)	CA50 de PKR T384W (μM)	CA50 de PKR G364D (μM)	CA50 de PKR R479H (μM)
	B	B	B	A						
	B	B	B	B						
	B	A	B	A						
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						
	B	A	B	B	AA	BB	AA	AA		AA
	B	A	B	A	AA	BB	AA	AA		AA

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre uno cualquiera de los compuestos expuestos en los Ejemplos, la Tabla 2 o la Tabla 3. Tabla 2

N.º de compuesto	Estructura	N.º de compuesto	Estructura
217		102	
183		103	
167		168	
165		178	

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
173	
181	
170	
166	
171	
100	

N.º de compuesto	Estructura
180	
169	
172	
174	
179	
209	
210	

(continuación)

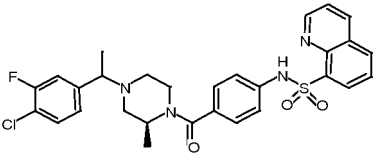
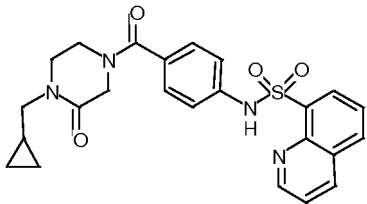
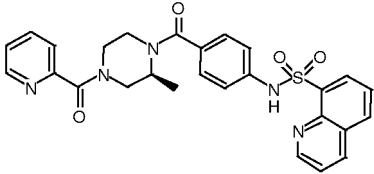
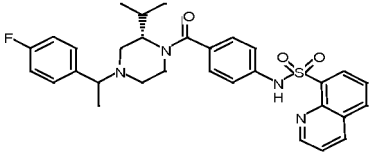
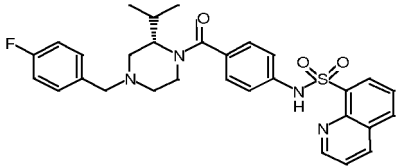
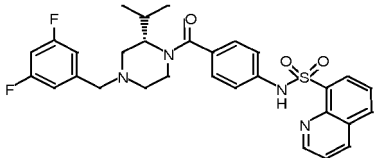
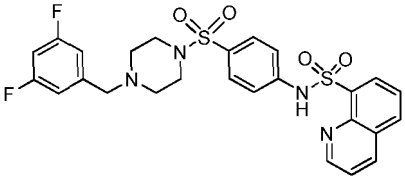
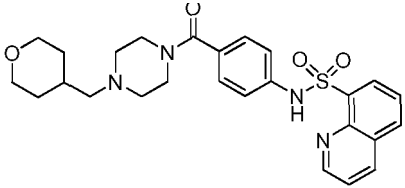
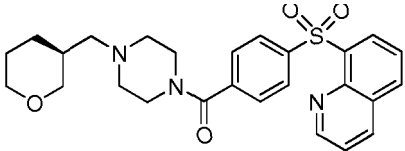
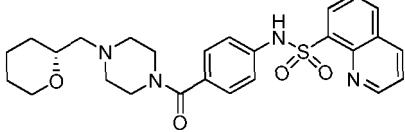
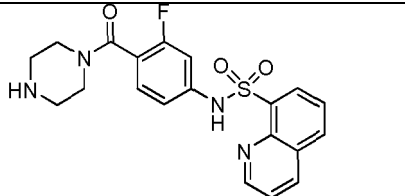
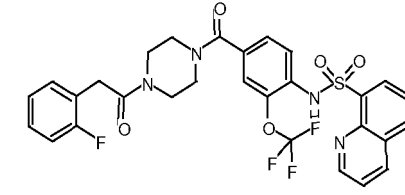
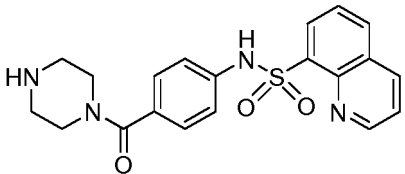
N.º de compuesto	Estructura
182	
214	
101	
177	
175	
176	

Tabla 3

N.º de compuesto	Estructura
405	
364	
372	
410	

N.º de compuesto	Estructura
383	
362	
300	
360	
326	

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
454	
456	
458	
460	
462	
361	
455	

(continuación)

N.º de compuesto	Estructura
457	
459	
461	

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando una diversidad de técnicas sintéticas como se exponen en los Ejemplos. Como puede apreciarse por los expertos en la materia, los métodos de síntesis adicionales de los compuestos de las fórmulas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia mediante modificaciones adecuadas de los esquemas ilustrados. Además, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. En la técnica se conocen transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, aquellas 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 and Sons (1991); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), y ediciones posteriores de los mismos.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por 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 se nombre o representa un compuesto mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto. Los compuestos proporcionados junto con el presente documento también pueden contener engarces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) o sustituyentes que pueden restringir la rotación del enlace, por ejemplo una restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* están expresamente incluidos.

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 ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares. Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, se incluyen expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluso aunque únicamente pueda representarse una sola forma tautomérica (por ejemplo, la alquilación de un sistema de anillo puede dar como resultado la alquilación en múltiples sitios; todos estos productos de reacción están expresamente incluidos). Todas estas formas isoméricas de tales compuestos están expresamente incluidas.

Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen los compuestos en sí mismos, así como sus sales y sus profármacos, cuando proceda. Una sal, por ejemplo, puede formarse 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, una sal también puede formarse entre un catión y un sustituyente cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) en un compuesto descrito en el presente documento. Los cationes adecuados incluyen ion de sodio, ion

de potasio, ion de magnesio, ion de calcio y un catión de amonio, tal como ion de 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.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden modificarse adjuntando funcionalidades adecuadas para potenciar propiedades biológicas seleccionadas, por ejemplo, direccionamiento 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), aumentar la disponibilidad oral, aumentar la solubilidad para permitir la administración por inyección, alterar el metabolismo y alterar la tasa de excreción.

Ciertos compuestos activadores útiles como activadores de PKR de tipo silvestre y/o mutante son aquellos que demuestran especificidad y activación de la enzima PKR (enzima de tipo silvestre y/o mutante) en ausencia de FBP a un nivel mayor del 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99 o 100 % en presencia de FBP.

Métodos de tratamiento

Se describe un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad, afección o trastorno como se describe en el presente documento (por ejemplo, tratar), 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 (1), (I-a), (II), en los ejemplos, la tabla 1 o la tabla 2).

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden administrarse a células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo* o a un sujeto humano, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluidos los que se describen a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo agente terapéutico para un sujeto, por ejemplo, un paciente o a la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislado, 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, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, calmar o afectar al trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

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 una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula o en curar, aliviar, mitigar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o en combinación con, un segundo agente terapéutico para un sujeto, por ejemplo, un paciente o a la aplicación o administración del compuesto a un tejido o célula aislado, por ejemplo, línea celular, de un sujeto, por ejemplo, un paciente, que tiene predisposición a un trastorno, con el propósito de prevenir la aparición de al menos un síntoma del trastorno o de retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto para prevenir un trastorno o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición del inicio o la recurrencia de un trastorno o un síntoma del trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir seres humanos y animales no humanos. Los sujetos humanos ejemplares 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 de utilidad agrícola, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Composiciones y vías de administración

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

El término "vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o adyuvante que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto proporcionado en el presente documento y que no destruye la

actividad farmacológica del mismo y no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para administrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse 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) como succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas farmacéuticas como Tween u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina. Ciclodextrinas tales como α -, β - y γ -ciclodextrina o derivados químicamente modificados como las hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil- β -ciclodextrinas u otros derivados solubilizados también pueden usarse ventajosamente para mejorar el suministro de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o por medio de un depósito implantado, preferentemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye la inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. 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 también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, comúnmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxiethyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, como emulsiones y/o suspensiones. También pueden usarse con fines de formulación otros tensioactivos comúnmente empleados, tales como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad similares, que se emplean comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticamente proporcionadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, 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. También se suelen añadir agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones y/o emulsiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo que se puede suspender o disolver en una fase oleosa que se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

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

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse mediante aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en suero salino, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos 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 se encontrarían presentes a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 al 100 % y más preferentemente entre aproximadamente el 5 al 95 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, de los compuestos proporcionados en el presente documento. Como alternativa, esos agentes pueden ser parte de una forma farmacéutica única, mezclados con los compuestos proporcionados en el presente documento en una sola composición.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse por inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular o subcutánea; o por vía oral, por vía bucal, por vía nasal, por vía transmucosa, por vía tópica, en una preparación oftálmica o por inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, como alternativa, dosis de entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas o de acuerdo con los requisitos del fármaco en particular.

Los métodos en el presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de compuesto o composición de compuesto para lograr el efecto deseado o establecido. Normalmente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto activo (p/p). Como alternativa, dichas preparaciones contienen de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % de compuesto activo.

Pueden requerirse dosis más bajas o más altas que las mencionadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier paciente particular dependerán de una variedad 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 evolución de la enfermedad, afección o los síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, afección o los síntomas y el criterio del médico tratante.

Al mejorar la condición de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación proporcionada en el presente documento, en caso necesario. Posteriormente, se puede reducir la dosis o la frecuencia de administración o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el estado mejorado cuando se han aliviado los síntomas hasta el nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

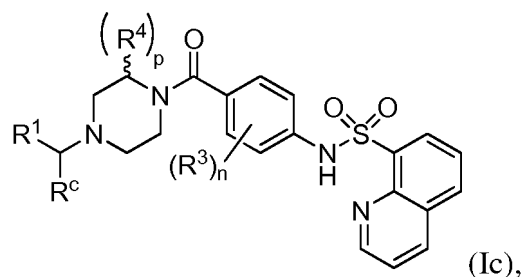
Selección de pacientes y monitorización

Los compuestos descritos en el presente documento pueden activar a PKR mutantes. Por consiguiente, puede seleccionarse a un paciente y/o sujeto para tratamiento usando un compuesto descrito en el presente documento, evaluando en primer lugar al paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto porta una mutación en PKR (por ejemplo, una de las mutaciones como se describen en el presente documento) y en caso de que se determine que el sujeto porta una mutación en PKR, necesita la activación de la actividad de la PKR mutante, administrando opcionalmente al sujeto un compuesto descrito en el presente documento. Puede evaluarse que un sujeto porta una mutación usando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplos

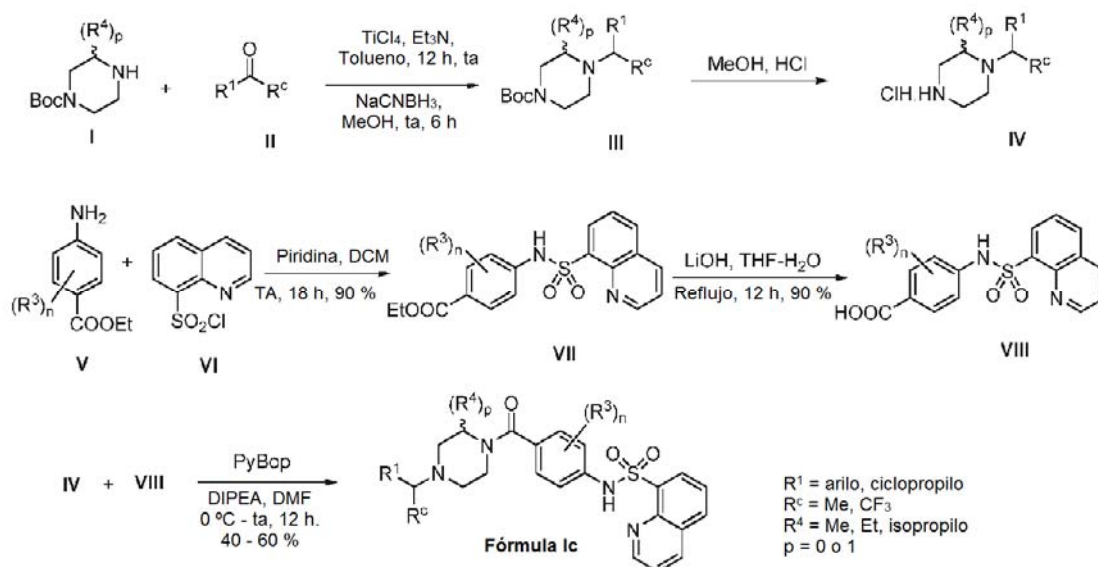
En los ejemplos de síntesis expuestos a continuación, determinados compuestos tienen una estereoquímica especificada en una o más posiciones. Estos compuestos se prepararon usando el esquema indicado utilizando los reactivos quiralmente puros adecuados o se separaron de un racemato mediante el esquema indicado usando una columna de separación quiral adecuada, tal como una columna Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm), columna de 5 µM, eluyendo con dietilamina al 0,05 % en hexano/isopropanol (75: 25 v/v) con un caudal de 2 ml/min con la absorbancia controlada a 220 nm. Las condiciones de elución de HPLC quiral expuestas anteriormente pueden modificarse fácilmente por los expertos en la materia para optimizar la separación para diversos compuestos quirales de esta invención.

Ejemplo 1. Preparación de Compuestos de Fórmula Ic:



en la que R¹ es arilo o ciclopropilo; R^c es metilo o CF₃; R³ es alquilo y n es 0 o 1.

5 Esquema 1



Síntesis del Intermedio IV. A una solución agitada de las arilcetonas II (17 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadieron piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo opcionalmente sustituido I (16 mmol), Et₃N (48 mmol) y TiCl₄ 1 M (8 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución de NaBH₃CN (48 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla de reacción. El material insoluble obtenido se retiró por filtración utilizando celite. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el compuesto en bruto se recogió para la siguiente etapa sin purificación. El compuesto obtenido de esta etapa se disolvió en 10 ml de HCl metanólico y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para dejar el intermedio IV en forma de un sólido. El sólido obtenido se neutralizó con una base para obtener una base libre, que se usó para la siguiente etapa (45-60 % en dos etapas).

Síntesis de 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoato de etilo (VII). A una solución de la amina V (16 gm, 96,85 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se añadió cloruro sulfonyl VI (27,56 gm, 121,07 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h. Después de completarse 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 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio VII con un rendimiento del 98 % (34 gm).

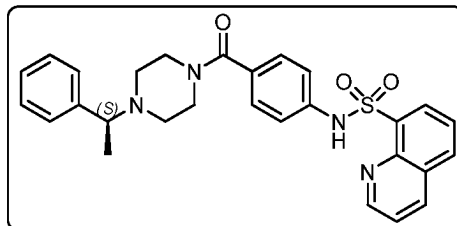
Síntesis de ácido 4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoico (VIII). A una solución de la sulfonamida VII (34 gm, 95,5 mmol) en THF y agua (1:1), se añadió LiOH (20 gm, 47,66 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla en bruto se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se filtró. El sólido así obtenido se lavó con Et₂O y se destiló azeotrópicamente con tolueno, a presión reducida, para proporcionar el ácido VIII (30 gm, rendimiento del 95,8 %) que se llevó hacia adelante a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de Compuestos de Fórmula I De acuerdo con el Esquema 1. A una solución del ácido VIII (1 mmol) en DMF

(2 ml), se añadió PyBoP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (0,78 gm, 1,5 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. La amina IV (1 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a la misma temperatura en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse 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 IX con un rendimiento del 40-66 %.

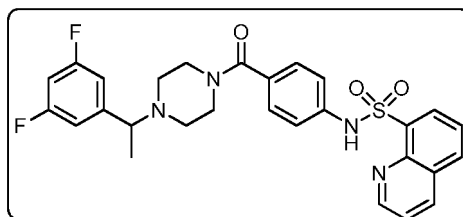
El procedimiento anterior se usó para producir los siguientes compuestos de Fórmula Ic usando la arilcetona II adecuada y el piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo opcionalmente sustituido I adecuado.

(S)-N-(4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 387):



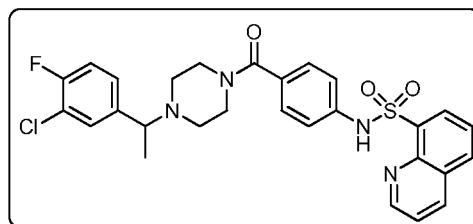
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,3 (d, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 2H), 5,3 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,5-7,65 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,38 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,31 %; Masa (M+1): 477,40.

N-(4-(4-(1-(3,5-difluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 331):



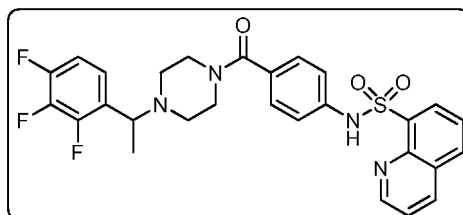
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,3 (d, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 3,2-3,5 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,2 (s a, 1H); Pureza HPLC: 91,96 %; Masa (M+1): 537,10.

N-(4-(4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 332):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,3 (m, 1H), 2,2-2,5 (m, 6H), 3,1-3,4 (m, 2H), 7,0 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,2 (s a, 1H); Pureza HPLC: 93,02 %; Masa (M+1): 575,10.

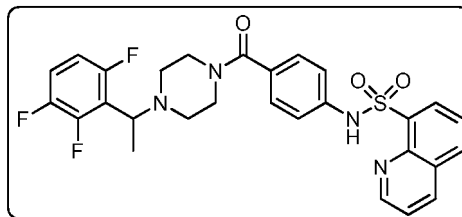
N-(4-(4-(1-(2,3,4-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 403):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 2,2, 2,7 (m, 4H), 3,0-3,6 (m, 4H), 7,0-7,25 (m, 6H), 7,55-7,6 (m,

2H), 8,2-8,25 (d, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,5-8,55 (d, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,46 %; Masa (M+1): 555,45.

N-(4-(4-(1-(2,3,6-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 404):

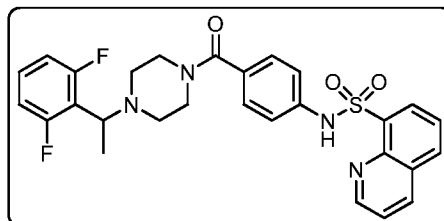


5

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,35 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 2,2-2,7 (m, 4H), 3,0-3,6 (m, 4H), 7,0-7,25 (m, 5H), 7,4 (m, 1H), 7,78-7,8 (m, 2), 8,25-8,3 (d, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,5-8,55 (d, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,97 %; Masa (M+1): 555,1.

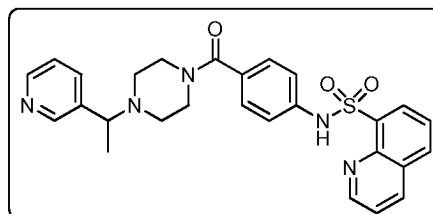
10

N-(4-(4-(1-(2,6-difluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 357):



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,3 (s, 3H), 2,2-2,5 (m, 4H), 3,0-3,4 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,29 %; Masa (M+1): 537,20.

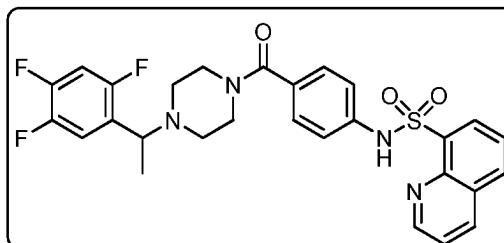
N-(4-(4-(1-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 370):



20

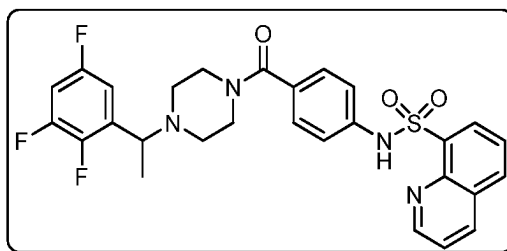
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,3 (d, 3H), 2,2-2,2,4 (m, 4H), 3,2-3,6 (m, 4H), 3,5 (m, 1H), 7,1 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 7,7 (m, 3H), 8,3-8,5 (m, 5H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,12 %; Masa (M+1): 502,40.

25 N-(4-(4-(1-(2,4,5-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 395):



30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,4 (d, 3H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,0-3,8 (m, 4H), 3,90 (c, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,86 %; Masa (M+1): 555,50.

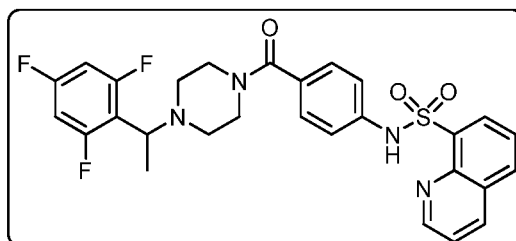
N-(4-(4-(1-(2,3,5-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 396):



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,25 (d, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 3,1-3,7 (m, 4H), 3,90 (c, 1H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,4 (m, 1H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,86 %; Masa (M+1): 555,50.

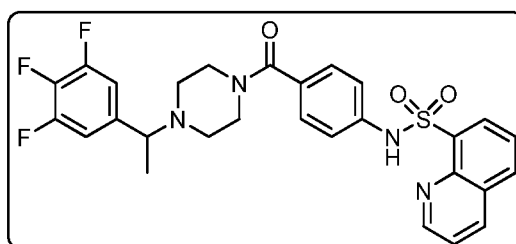
5

N-(4-(4-(1-(2,4,6-trifluorophenyl)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 397):



10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,4 (s, 3H), 2,0-2,4 (m, 4H), 3,0-3,6 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,97 %; Masa (M+1): 555,50.

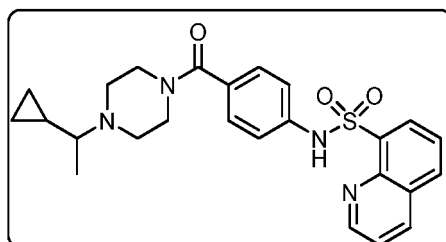
N-(4-(4-(1-(3,4,5-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 398):



15

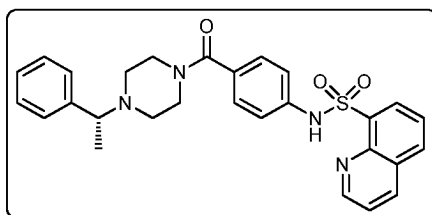
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,4 (s, 3H), 2,0-2,4 (m, 4H), 3,0-3,6 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 95,10 %; Masa (M+1): 555,45.

20 N-(4-(4-(1-ciclopropiletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 442):



25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,6 (d, 3H), 2,1-2,2 (m, 2H), 2,21-2,4 (m, 4H), 2,99-3,6 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,41 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,49 %; Masa (M+1): 465,3.

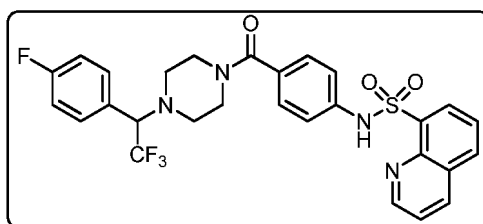
(R)-N-(4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 388):



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,3 (d, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 4H), 3,5 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,55-7,65 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,38-8,4 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,51 %; Masa (M+1): 501,20.

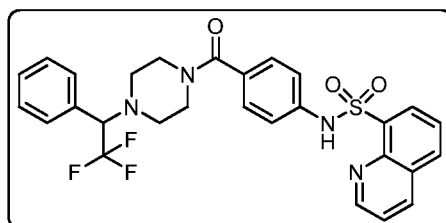
5

N-(4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 351):



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,2 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 4H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,49 %; Masa (M+1): 573,15.

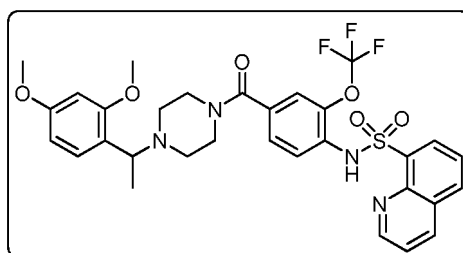
N-(4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 358):



15

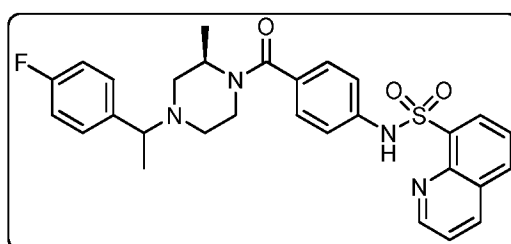
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,2-2,5 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 7,4 (m, 5H), 7,9 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,65 %; Masa (M+1): 555,15.

20 N-(4-(4-(1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 333):



25 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,2-2,5 (m, 4H), 3,2-3,6 (m, 4H), 3,8 (m, 6H), 6,5 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,57 %; Masa (M+1): 631,60.

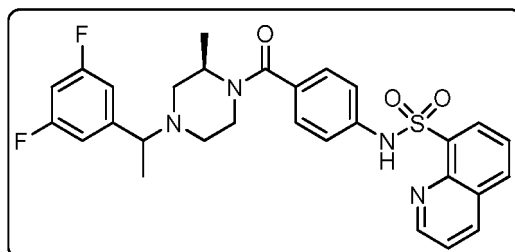
N-(4-((2R)-4-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-2-methylpiperazin-1-carbonyl)phenyl)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 133):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9 (d, 3H), 1,0-1,12 (m, 1H), 1,13-1,3 (d, 3H), 1,4 (m, 1H), 1,99-2,1 (m, 2H), 2,8-3,6 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,22-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,93 %; Masa (M+1): 533,55.

5

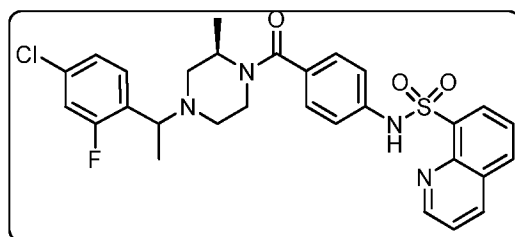
N-(4-((2R)-4-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 135):



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1-1,21 (d, 6H), 1,82-2,1 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,95 %; Masa (M+1): 551,3.

15

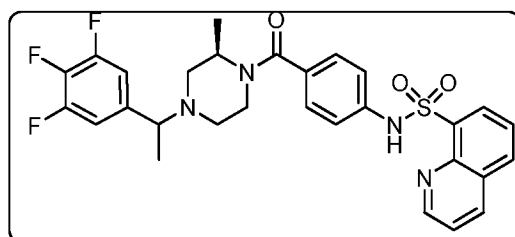
N-(4-((2R)-4-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 157):



20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (d, 6H), 1,23-1,3 (m, 1H), 1,8-2,1 (m, 3H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,7 (m, 6H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,65 %; Masa (M+1): 567,3.

N-(4-((2R)-2-metil-4-(1-(3,4,5-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 158):

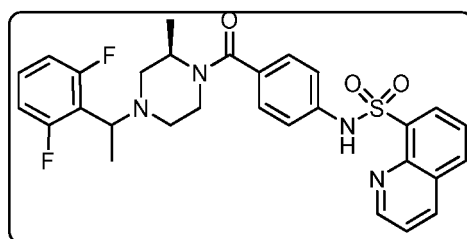


25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (d, 6H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,4-2,45 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,9-3,25 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,18 %; Masa (M+1): 569,5.

30

N-(4-((2R)-4-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 159):

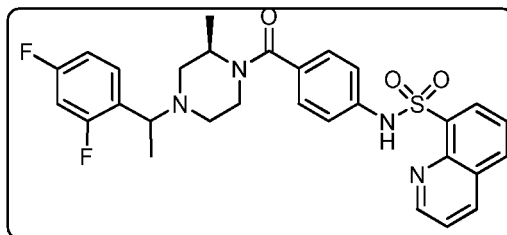


35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,4-7,7 (m, 4H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,18 %;

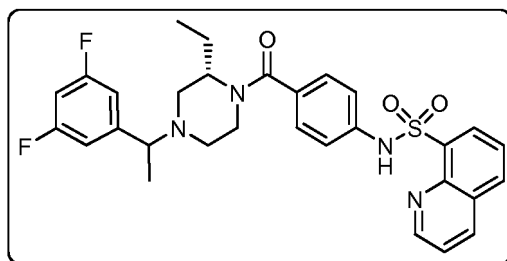
Masa (M+1): 569,5.

N-4-((2R)-4-(1-(2,4-difluorofenil)etil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 160):



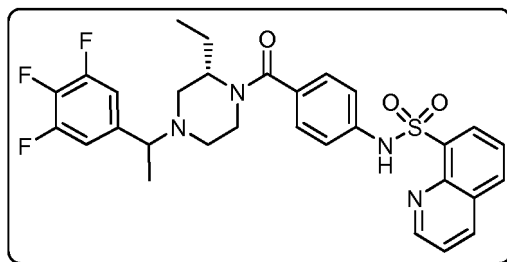
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,6-3,0 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 5H), 7,41-7,7 (m, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,18 %; Masa (M+1): 551,3

N-4-((2S)-4-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-2-etilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 161):



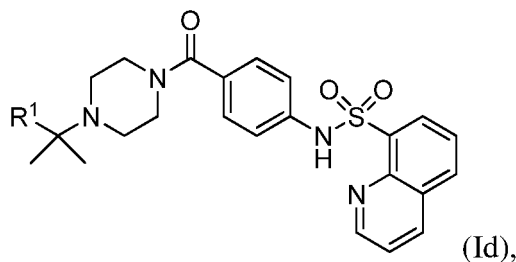
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (t, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 2H), 2,8-3,7 (m, 5H), 7,0-7,4 (m, 7H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,51 %; Masa (M+1): 565,3

N-4-((2S)-2-etil-4-(1-(3,4,5-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 162):



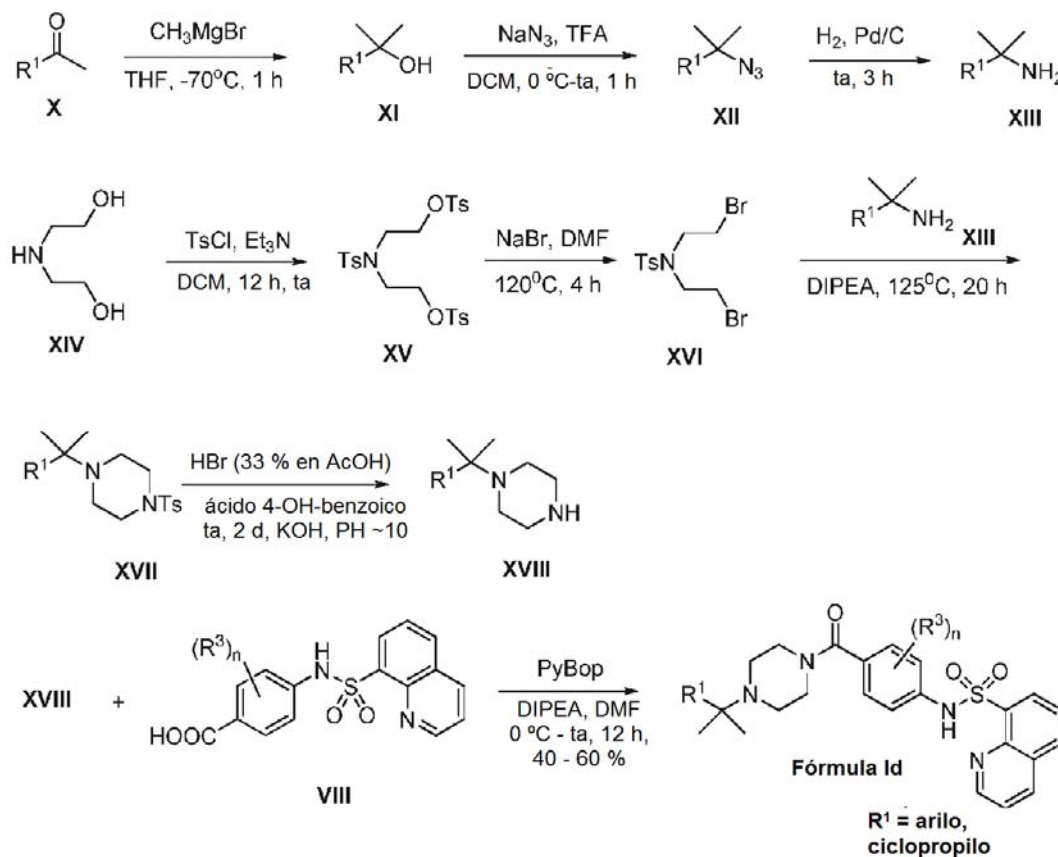
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (t, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 2H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,86 %; Masa (M+1): 583,3

Ejemplo 2: Preparación de Compuestos de Fórmula Id:



en la que R¹ es ciclopropilo o arilo.

Esquema 2



5 Síntesis del intermedio XI. Una solución de la aril/cicloalquil metil cetona X(1,6 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a -70°C en una atmósfera de N_2 . Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (8 mmol) en THF a -70°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 2:8) para proporcionar el producto XI en forma de un aceite con un rendimiento del 60-72 %.

10 Síntesis del intermedio XII. A una solución de gemdimetil alcohol XI (1,1 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió azida sódica (3,5 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de TFA (3 mmol) en DCM (1 ml). El baño de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado de color blanco formado se filtró y el disolvente se concentró para obtener la azida deseada, que se usó para la siguiente etapa sin purificación (rendimiento 50-55 %).

15 Síntesis del intermedio XIII. A una solución agitada de azida (1 mmol) en MeOH (5 ml) en una atmósfera de H_2 , se añadió Pd al 10 %/C (0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 3 h a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dejar la amina, que se usó para la siguiente etapa sin purificación (rendimiento 60 %).

20 Síntesis del Intermedio XV. Se disolvió cloruro de tosilo (22 g, 0,114 moles, 3 equiv.) en DCM (40 ml) a 0°C con agitación. A esta solución se le añadió una solución de dietanolamina XIV (4 g, 0,038 moles, 1 equiv.) y trietilamina (17 ml, 0,114 moles, 3 equiv.) en DCM (20 ml) a 0°C . La agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente después de completarse la adición. El precipitado generado de la reacción se filtró y las soluciones se lavaron con agua, HCl diluido, NaHCO_3 saturado y salmuera a su vez, y se secaron (Na_2SO_4). La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el intermedio XV en forma de un sólido de color blanco (9,8 g, 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,38 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 3,32-3,36 (m, 4H), 4,05-4,16 (m, 4H), 7,21-7,38 (m, 6H), 7,61-7,81 (m, 6H).

25 Síntesis del Intermedio XVI. A una solución del tritosilato XV (1 g, 0,00176 moles, 1 equiv.) en 6 ml de DMF se añadió NaBr (0,93 g, 0,009 moles, 5 equiv.). La suspensión resultante se agitó en un baño de aceite a 120°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 2 ml. El producto lechoso e incoloro se vertió en una mezcla en agitación rápida de hielo-agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo

(30 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 10 % en hexano) para dejar el producto XVI en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,34 g, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,41 (s, 3H), 3,44 (s, 8H), 7,38 (d, 4H), 7,76 (d, 4H)

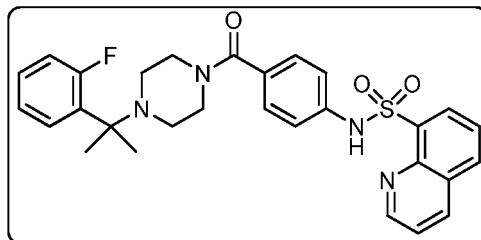
Síntesis del Intermedio XVII. Una mezcla del dibromuro XVI (0,150 g, 0,000389 moles, 1,1 equiv.) y la amina XIII (0,000354 moles, 1 equiv.) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (0,15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 125 °C durante 20 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua (10 ml), acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 20 % en hexano) para dejar el producto XVII en forma de un líquido de color amarillo pálido (rendimiento del 55-60 %)

Síntesis del Intermedio XVIII. A una mezcla de derivado de *N*-tosilpiperazina del compuesto XVII (0,000398 moles, 1 equiv.) y ácido 4-hidroxibenzoico (0,164 g, 0,00119 moles, 3 equiv.) se añadió una solución de bromuro de hidrógeno (33 % en peso en ácido acético, 1,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó continuamente durante 2 h. Se formó un precipitado de color blanco, que se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 10 ml). Los lavados acuosos ácidos combinados se lavaron con tolueno (20 ml). Después, la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se basificó en porciones con microgránulos de KOH hasta pH > 10, y se extrajo con tolueno (20 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión para dar el producto XVIII en forma de un líquido de color amarillo pálido, que se usa para la siguiente etapa (rendimiento 90 %)

Síntesis de Compuestos de Fórmula Id. A una solución del ácido VIII (1 mmol) en DMF (2 ml), se añadió PyBoP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (1,5 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. Después, se añadió gemdimetil piperizina XVIII (1 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura en una atmósfera de N_2 y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y 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 XIX con un rendimiento del 35-55 %.

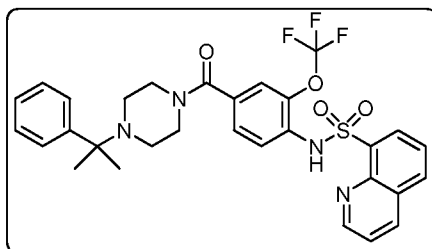
El procedimiento anterior se usó para producir los siguientes compuestos de Fórmula Id usando la metil cetona adecuada X y los intermedios de ácido VIII.

N-(4-(4-(2-(2-fluorofenil)propan-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 409):



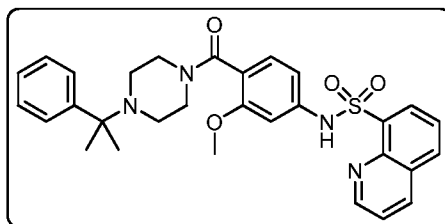
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,22 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,99-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,22-7,4 (m, 3H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,19 %; Masa ($M+1$): 535,05.

N-(4-(4-(2-fenilpropan-2-il)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 340):



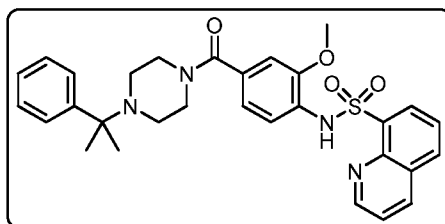
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,2 (s, 6H), 2,2-2,4 (m, 4H), 3,1-3,6 (m, 4H), 7,2 (m, 5), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,72 %; Masa ($M+1$): 599,4.

N-(3-metoxi-4-(4-(2-fenilpropan-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 355):



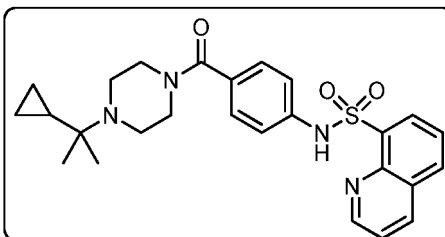
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,4-3,7 (s, 6H), 2,1-2,4 (m, 4H), 3,0 (m, 4H), 4,5 (s, 3H), 6,6-6,9 (m, 3H), 7,1-7,5 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,72 %; Masa (M+1): 545,3.

N-(2-metoxi-4-(4-(2-fenilpropan-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 356):



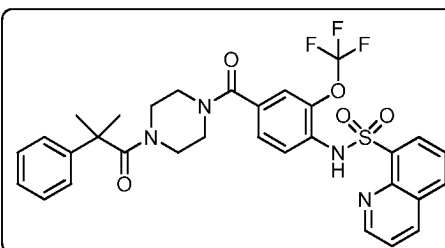
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,3 (s, 6H), 2,2-2,5 (m, 4H), 3,2-3,7 (m, 7H), 6,8-7,1 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 2H); Pureza HPLC: 94,22 %; Masa (M+1): 544,66.

15 N-(4-(4-(2-ciclopropilpropan-2-il)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 438):



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,2-0,37 (m, 4H), 0,8 (s, 6H), 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,80 %; Masa (M+1): 479,4.

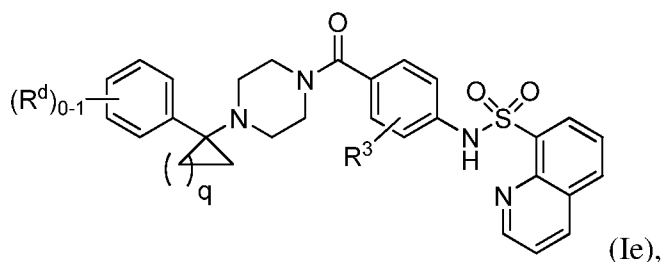
N-(4-(4-(2-metil-2-fenilpropanoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 359):



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (m, 6H), 3,0-3,6 (m, 8H), 7,0-7,4 (m, 7H), 7,6 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa (M+1): 627,2.

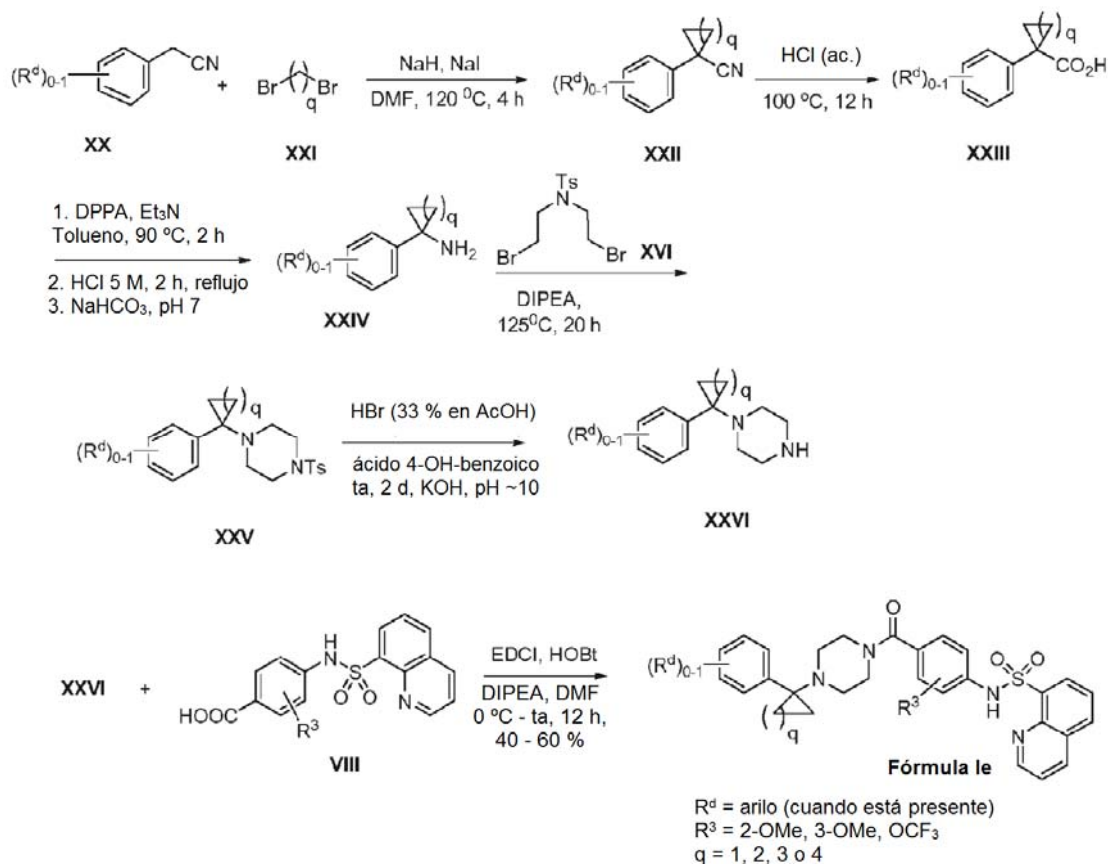
Ejemplo 3. Preparación de Compuestos de Fórmula Ie:

30



en la que R^d , cuando está presente, es arilo; R^3 es metoxi u OCF_3 ; y q es 1, 2, 3 o 4.

5 Esquema 3:



10 Síntesis del Intermedio XXII. A una solución agitada de NaH (21 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió lentamente arilo acetronitrilo XX (4,2 mmol) en DMF y se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura. Se añadió dibromoalcano (4,2 mmol, $n = 2, 3, 4, 5$) en DMF (5 ml), seguido de yoduro sódico a la mezcla de reacción y se calentó a 120 °C durante 4 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La

15 capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 1:9) para proporcionar el producto XXII con un rendimiento del 75-89 %.

Síntesis del Intermedio XXIII. En un tubo cerrado herméticamente, una solución agitada del nitrilo XXII (3 mmol) en HCl (acuoso, 6 ml) se calentó durante 24 h a 100 °C. Después completase la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 1:9) para proporcionar el producto XXIII en forma de un sólido de color blanco con un

20 rendimiento del 50-65 %.

Síntesis del Intermedio XXIV. Se añadió difenilfosforilazida (0,85 ml, 0,00386 moles, 1,1 equiv.) a una solución del ácido XXIII (0,00346 moles, 1 equiv.) y trietilamina (1 ml, 0,00776 moles, 2,2 equiv.) en tolueno (12 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con carbonato sódico (2 x 20 ml). Las fracciones acuosas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente

25

se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico (5 M, 2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se secó azeotrópicamente evaporando tolueno a presión reducida para dar el compuesto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El sólido se recogió en acetato de etilo (20 ml), se enfrió y se añadió una solución saturada de NaHCO_3 para alcanzar pH ~7. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró para dejar el XXIV en forma de un líquido de color amarillo pálido.

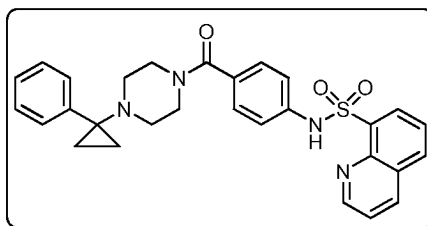
Síntesis del Intermedio XXV. Una mezcla del dibromuro XVI (0,150 g, 0,000389 moles, 1,1 equiv.) y la amina XXIV (0,000354 moles, 1 equiv.) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (0,15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 125 °C durante 20 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua (10 ml), acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 20 % en hexano) para dejar el producto XXV en forma de un líquido de color amarillo pálido (rendimiento 45-55 %).

Síntesis del Intermedio XXVI. A una mezcla de derivado de *N*-tosilpiperazina del compuesto XXV (0,000398 moles, 1 equiv.) y ácido 4-hidroxibenzoico (0,164 g, 0,00119 moles, 3 equiv.) se añadió una solución de bromuro de hidrógeno (33 % en peso en ácido acético, 1,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (10 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó continuamente durante 2 h. Se formó un precipitado de color blanco, que se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 10 ml). Los lavados acuosos ácidos combinados se lavaron con tolueno (20 ml). Después, la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se basificó en porciones con microgránulos de KOH hasta pH > 10, y se extrajo con tolueno (20 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión para dar el producto XXVI en forma de un líquido de color amarillo pálido que se utilizó para la siguiente etapa (rendimiento 90 %).

Síntesis de Compuestos de Fórmula Ie. A una solución agitada del ácido VIII (0,000315 moles, 1 equiv.) en DMF (5 ml), se añadieron EDCI (0,066 g, 0,000346 moles, 1,1 equiv.), HOBT (0,047 g, 0,000346 moles, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,13 ml, 0,00078 moles, 2,5 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de la amina XXVI (0,000315 moles, 1 equiv.) a 0 °C y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 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 purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar XXVIII con un rendimiento del 40-45 %.

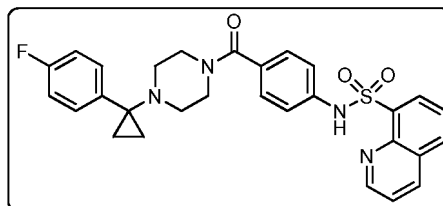
El procedimiento anterior se usó para producir los siguientes compuestos de Fórmula Ie usando el aril acetonitrilo XX adecuado, el dibromoalcano XXI y los intermedios de ácido VIII.

N-(4-(4-(1-fenilciclopropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 330):



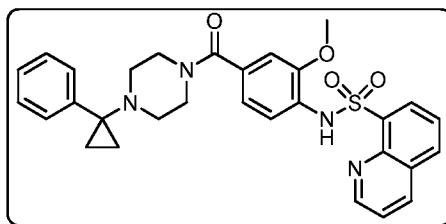
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,6 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 7,0 (m, 3H), 7,2 (m, 6H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,71 %; Masa ($M+1$): 513,30.

N-(4-(4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 399):



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,9-1,0 (m, 5H), 2,2-2,7 (m, 4H), 3,15-3,7 (m, 4H), 6,9-7,3 (m, 7H), 7,58-7,61 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,60 %; Masa ($M+1$): 531,45.

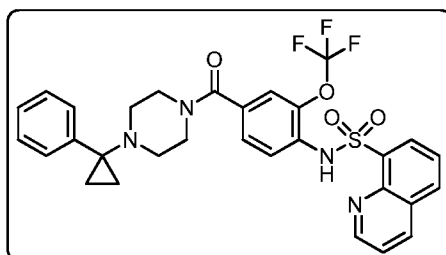
N-(2-metoxi-4-(4-(1-fenilciclopropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 352):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 3,2-3,7 (m, 8H), 6,5 (m, 2H), 7,2 (m, 6H), 7,7 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 92,0 %; Masa (M+1): 543,43.

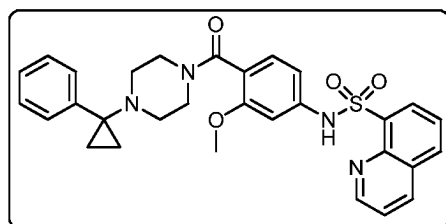
5

N-(4-(4-(1-phenylcyclopropyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 353):



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,2-3,7 (m, 5H), 6,8-7,1 (m, 4H), 7,5 (m, 3H), 7,7 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 2H); Pureza HPLC: 96,83 %; Masa (M+1): 597,34.

N-(3-metoxi-4-(4-(1-phenilciclopropil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 393):

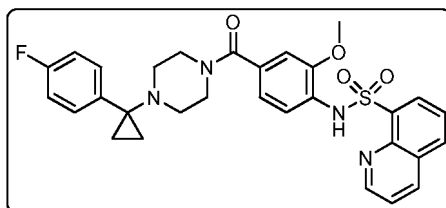


15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 2,2-2,6 (m, 4H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,45-3,6 (m, 2H), 6,3 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,55-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,86 %; Masa (M+1): 543,4.

20

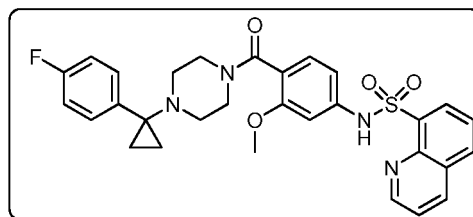
N-(4-(4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 400):



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,8 (m, 2H), 0,85 (m, 1H), 1,0 (m, 2H), 2,2-2,7 (m, 4H), 3,4 (s, 3H), 3,15-3,7 (m, 4H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,15-7,2 (m, 4H), 7,55-7,6 (m, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,93 %; Masa (M+1): 561,50.

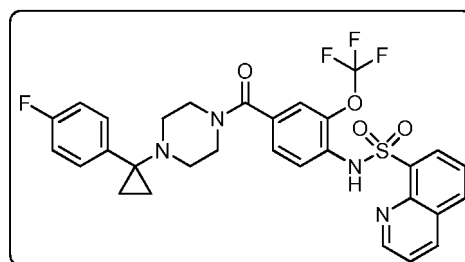
N-(4-(4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperazin-1-carbonil)-3-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 401):

30



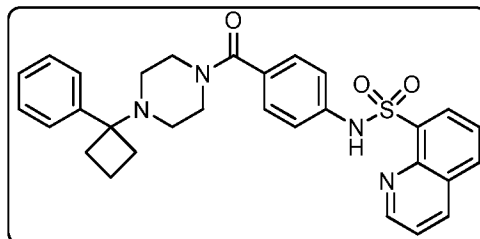
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89-1,0 (m, 4H), 2,2-2,7 (m, 4H), 3,0-3,6 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 6,3 (d, 1H), 6,8-7,2 (m, 6H), 7,55-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,68 %; Masa (M+1): 561,45.

N-(4-(4-(1-(4-fluorofenil)ciclopil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 402):



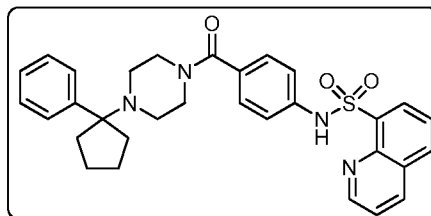
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,79 (m, 2H), 0,8 (m, 2H), 2,2-2,7 (m, 4H), 3,0-3,6 (m, 4H), 6,95-7,25 (m, 5H), 7,55-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 7,9-7,95 (d, 1H), 8,0-8,1 (d, 1H), 8,38-8,4 (d, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,75 %; Masa (M+1): 615,45.

N-(4-(4-(1-fenilciclobutil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 408):



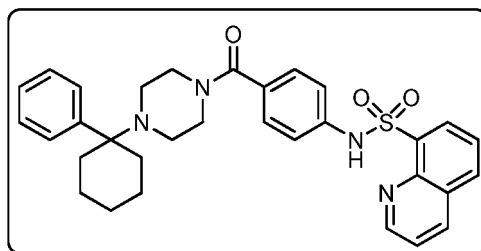
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,92 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,85-3,2 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,22-7,4 (m, 5H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,15 %; Masa (M+1): 527,55.

N-(4-(4-(1-fenilciclopentil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 406):



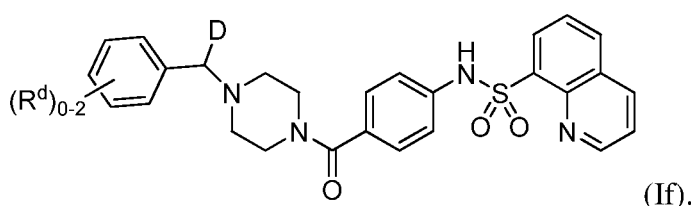
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,5-2,4 (m, 8H), 1,9-2,4 (m, 4H), 3,0-3,8 (m, 4H), 7,0-7,18 (m, 4H), 7,19-7,3 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,95 %; Masa (M+1): 541,55.

N-(4-(4-(1-fenilciclohexil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 407):

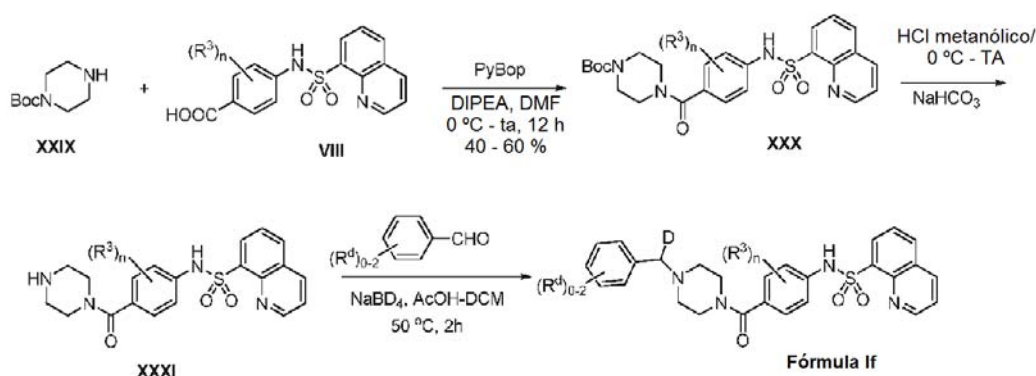


RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,15-1,45 (m, 4H), 1,5-1,7 (m, 2H), 2,85-2,2 (m, 8H), 3,0-3,5 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,23 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,17 %; Masa (M+1): 555,40.

Ejemplo 4: Preparación de Compuestos de Fórmula If:



Esquema 4:



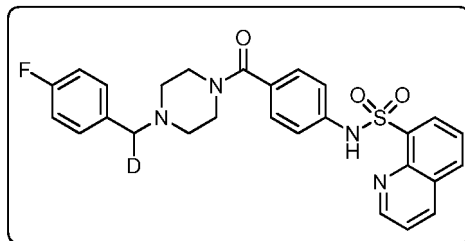
Síntesis del Intermedio XXX. A una solución del ácido VIII (6,09 mmol) en DMF, se añadió PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4,75 gm, 9,14 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. Después, la piperazina protegida con Boc XXIX (6,09 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a la misma temperatura en una atmósfera de N_2 y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 1:9) para proporcionar el producto XXVIII con un rendimiento del 66 %.

Síntesis del Intermedio XXXI. A una solución de MeOH-HCl (10 ml) se añadió la amina protegida con Boc XXX (4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida, se lavó con agua, seguido de la adición de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto XXXI con un rendimiento del 94,30 %.

Síntesis de Compuestos de Fórmula If. A una solución de la amina XXXI (0,25 mmoles) y el aldehído adecuado (0,27 mmol) en DCM, se añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Después, se añadió NaBD_4 (0,25 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla en bruto se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 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 XXXII con un rendimiento del 45-55 %.

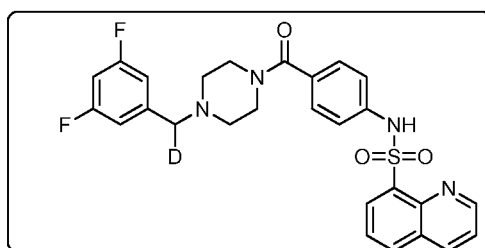
El procedimiento anterior se usó para producir los siguientes compuestos de Fórmula If usando el aldehído adecuado en la etapa final.

N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida-(D) (Compuesto 448):



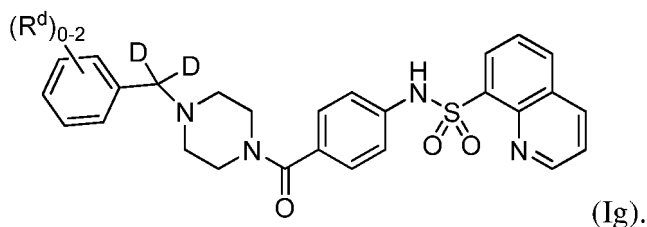
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 3,1-3,6 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 7,2 (m, 6), 7,3 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,2 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,28 %; Masa (M+1): 506,25

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida-(D) (Compuesto 450):

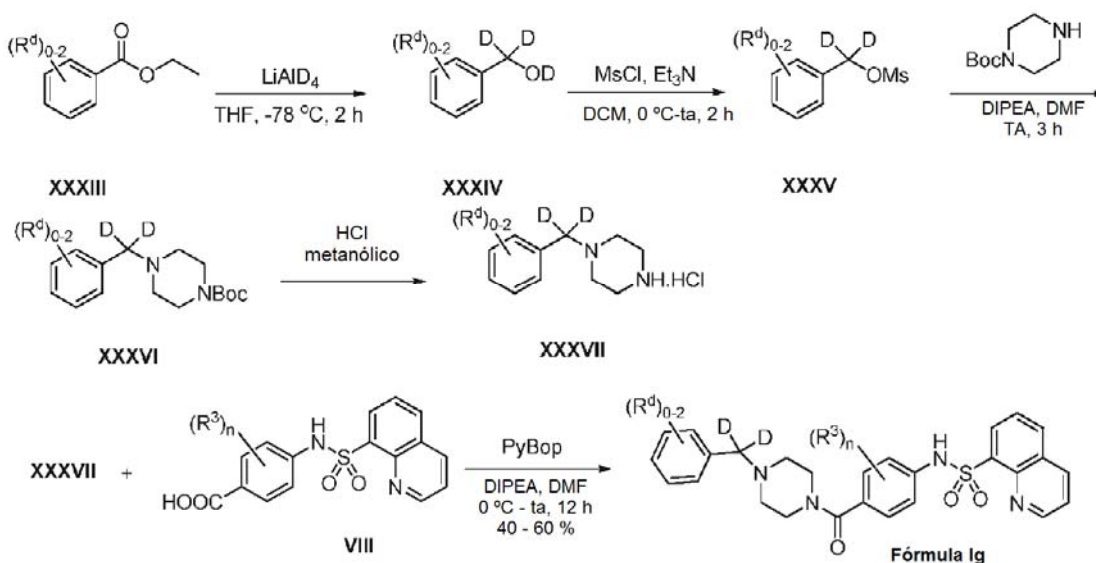


10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 3,1-3,6 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 7,2 (m, 7), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,2 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,50 %; Masa (M+1): 524,35

15 Ejemplo 5. Preparación del Compuesto de Fórmula Ig:



Esquema 5:



Síntesis del Intermedio XXXIV. A una solución agitada del benzoato de etilo opcionalmente sustituido XXXIII (0,38 g,

0,00204 moles) en THF seco (5 ml) se añadió LiAlD₄ a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más a -78 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo, 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; EA-Hexano, 2:8) para proporcionar el producto XXXIV con un rendimiento del 60 %.

Síntesis del Intermedio XXXV. A una solución agitada del compuesto XXXIV (0,00204 moles) en DCM seco (10 ml) se añadió Et₃N (0,75 ml, 0,0051 moles) a 0 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió cloruro de mesilo (0,16 ml, 0,00204 moles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 2:8) para proporcionar el producto XXXV con un rendimiento del 75 %.

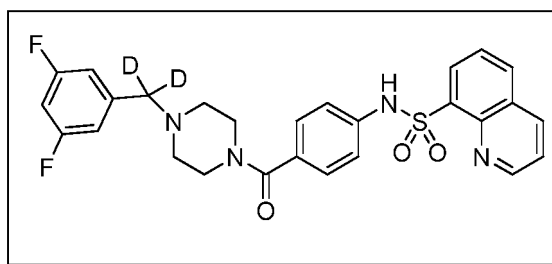
Síntesis del Intermedio XXXVI. A una solución agitada del compuesto XXXV (0,0013 moles) en DMF seca (10 ml) se añadió DIPEA (0,7 ml, 0,0039 moles) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió Boc-piperazina (0,24 gm, 0,0013 moles) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 3:7) para proporcionar el producto XXXVI con un rendimiento del 70 %.

Síntesis del Intermedio XXXVII. A una solución de MeOH·HCl (10 ml) se añadió la amina protegida con Boc XXXVI (4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 XXXVII con un rendimiento del 92 %.

Síntesis de Compuestos de Fórmula Ig. A una solución del ácido no sustituido VIII (6,09 mmol) en DMF, se añadió PyBoP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4,75 gm, 9,14 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. Después, se añadió la piperizina protegida con Boc XXXVII (6,09 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse 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.

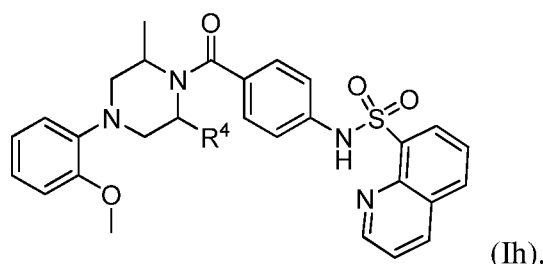
El siguiente compuesto se produjo mediante el método descrito anteriormente usando 3,5-difluorobenzoato de etilo como material de partida.

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida-(D2) (Compuesto 449):

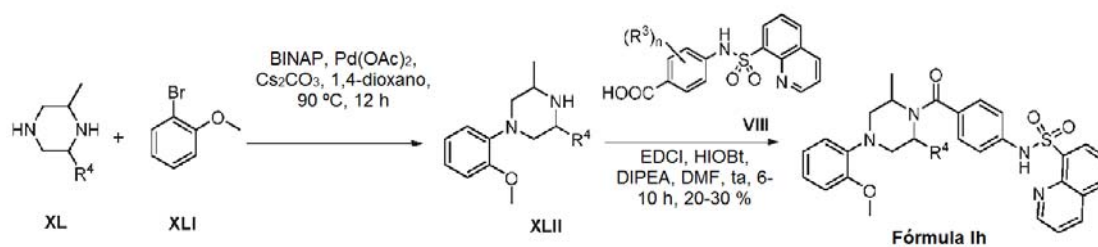


RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,2-2,6 (m, 4H), 2,4-2,49 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 6,7-7,0 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,11 %; Masa (M+1): 525,15.

Ejemplo 6. Preparación de Compuestos de Fórmula Ih:



Esquema 6

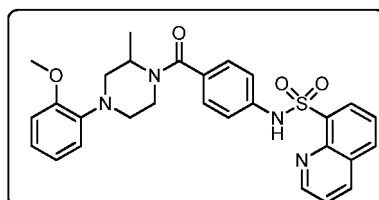


Síntesis del Intermedio XLII. Se purgó nitrógeno a través de una solución agitada de bromuro de arilo (XLI, 2,15 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron BINAP (0,134 gm, 0,215 mmol), acetato de paladio (0,0096 g, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (1,40 gm, 4,3 mmol) a la mezcla de reacción y el purgado con nitrógeno se continuó durante 20 minutos más y finalmente se añadió diamina (XL, 2,15 mmol) y se agitó a 100 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara 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 20 %-hexano para proporcionar el compuesto XLII (40-60 %).

Síntesis de Compuestos de Fórmula 1h: A una solución agitada del ácido carboxílico (VIII, 0,61 mmol) en DMF a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron EDCI (0,129 gm, 0,671 mmol), HOBt (0,91 gm, 0,671 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,83 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió amina (XLII 0,61 mmol) a 0 °C y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara 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 el producto (40-60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

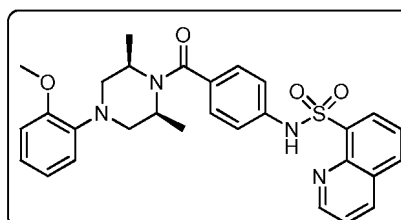
Los siguientes compuestos se produjeron por el método descrito anteriormente usando la amina XL adecuada.

N-(4-(4-(2-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 223):



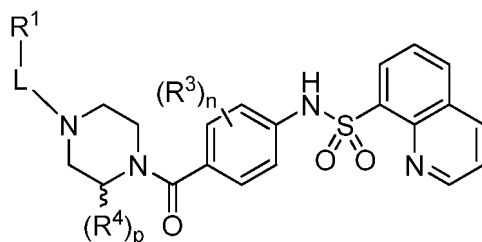
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 2,5-2,55 (m, 2H), 2,6-2,69 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 6,8-7,0 (d, 4H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,04 %; Masa (M+1): 517,40.

N-4-((2R,6S)-4-(2-metoxifenil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 222):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2-1,4 (s, 6H), 2,4-2,49 (m, 2H), 2,6-2,69 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (s a, 1H), 6,8-7,0 (d, 4H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,74 %; Masa (M+1): 531,40.

Ejemplo 7. Preparación de Compuestos de Fórmula 1i:

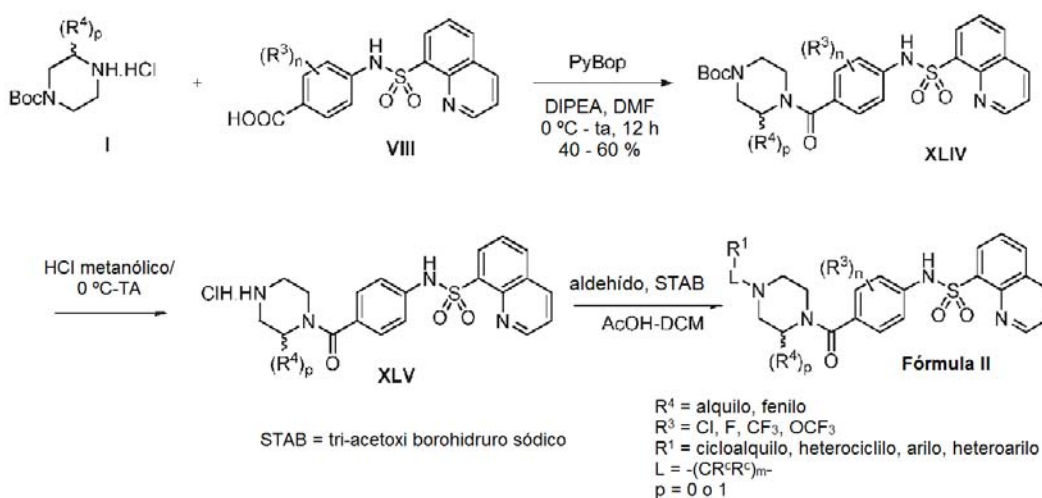


(II),

en la que R¹ es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; R³ es cloro, flúor, CF₃ u OCF₃; y R⁴ es alquilo o fenilo.

5

Esquema 7



10

Síntesis del Intermedio XLIV. A una solución del ácido VIII (6,09 mmol) en DMF, se añadió PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) (4,75 gm, 9,14 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. Después, se añadió piperazina protegida con Boc/piperizina sustituida I (1,13 gm, 6,09 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse 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 XLIV con un rendimiento del 66 %.

15

20

Síntesis del Intermedio XLV. A una solución de MeOH·HCl, se añadió la amina protegida con Boc XLIV (4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 XLV (rendimiento del 94,30 %).

25

30

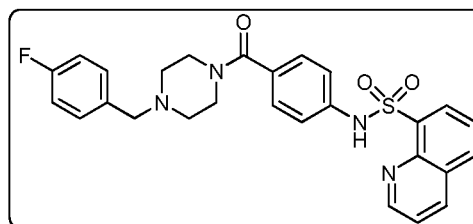
Síntesis de Compuestos de Fórmula II. A una solución de la amina XLV (0,25 mmol) y el aldehído adecuado (0,27 mmol) en DCM, se añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (STAB) (0,26 gm, 1,26 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 1 h. Después de completarse 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 con un rendimiento del 32-45 %.

35

40

Los siguientes compuestos se produjeron por el método descrito anteriormente usando la piperazina protegida con N-Boc I adecuada y el ácido VIII.

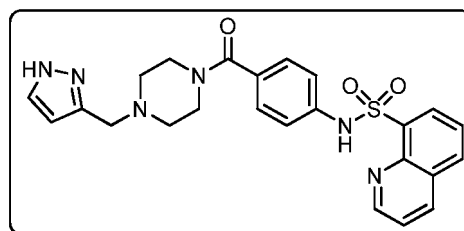
N-(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 341):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,2-2,6 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,5 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 6,9-7,3 (m, 9H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,15 %; Masa (M+1): 503,76.

5

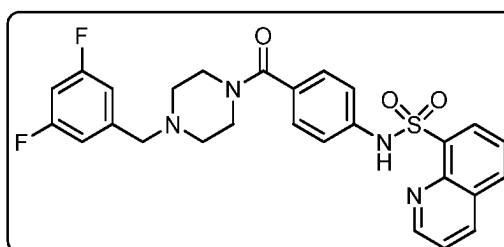
N-(4-(4-((1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 384):



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 6H), 6,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (s, 1H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,98 %; Masa (M+1): 477,30.

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 394):

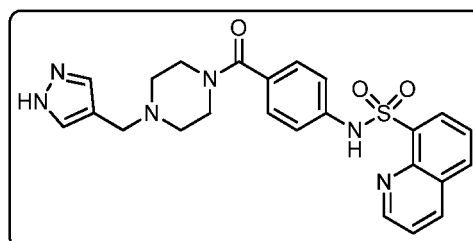
15



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,2-2,6 (m, 4H), 2,4-2,49 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 6,7-7,0 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,11 %; Masa (M+1): 525,15.

20

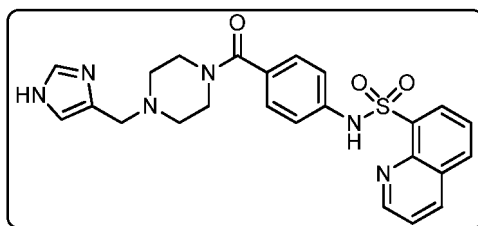
N-(4-(4-((1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 385):



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 2H), 2,6 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 6H), 6,1 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (s, 1H), 12,7 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,42 %; Masa (M+1): 477,30.

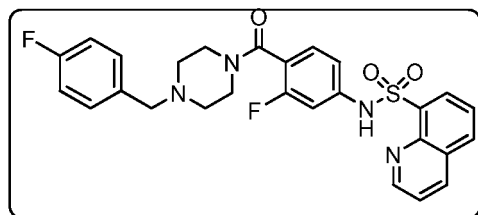
N-(4-(4-((1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 386):

30



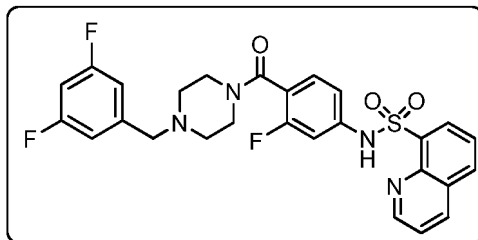
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,4 (m, 4H), 3,2-3,4 (s, 2H), 3,4-3,6 (m, 3H), 6,1 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3 (d, 3H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,9 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,31 %; Masa (M+1): 477,40.

N-(3-fluoro-4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 420):



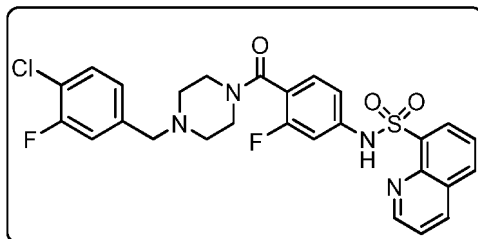
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,4 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 6,9-7,4 (m, 7H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,69 %; Masa (M+1): 523,3.

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 421):



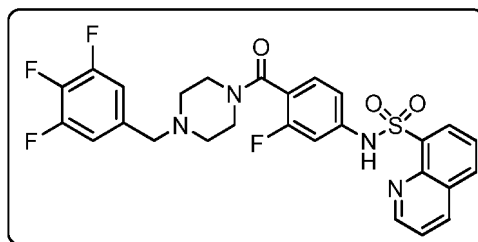
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,4 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 6,9-7,4 (m, 6H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,95 %; Masa (M+1): 541,3.

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-3-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 422):



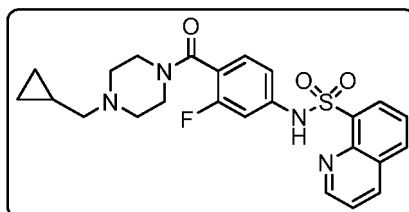
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,4 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 6,9-7,4 (m, 6H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,56 %; Masa (M+1): 557,6.

N-(3-fluoro-4-(4-(3,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 423):



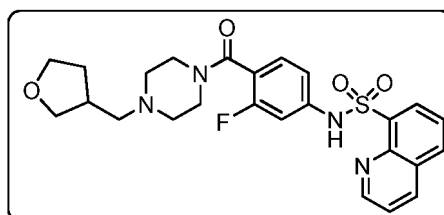
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 6,9-7,1 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,2-8,25 (d, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,78 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,93 %; Masa (M+1): 559,5.

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-3-fluorofenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 424):



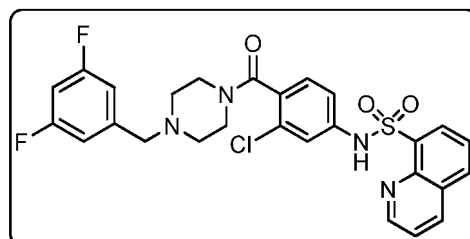
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,1-0,2 (m, 2H), 0,35-0,45 (m, 2H), 0,8-0,9 (m, 1H), 2,0-2,4 (m, 6H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 6,9-7,2 (m, 3H), 7,59-7,7 (m, 2H), 8,2-8,25 (d, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,78 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,95 %; Masa (M+1): 469,3.

15 N-(3-fluoro-4-(4-((tetrahydrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 425):



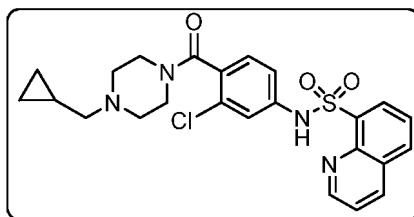
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,4-1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 1H), 2,0-2,4 (m, 7H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 7H), 6,9-7,2 (m, 3H), 7,59-7,7 (m, 2H), 8,2-8,25 (d, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,78 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,36 %; Masa (M+1): 499,3.

N-(3-cloro-4-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 426):



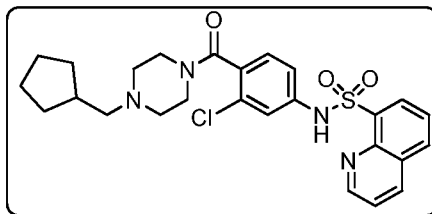
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 2H), 3,0 (s, 2H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,59-7,7 (m, 2H), 8,2-8,25 (d, 1H), 8,4-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,12 %; Masa (M+1): 557,45.

30 N-(3-cloro-4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 427):



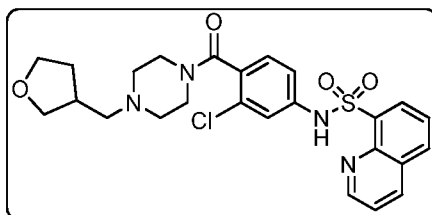
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,1-0,2 (m, 2H), 0,3-0,4 (m, 2H), 0,8-0,85 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 6H), 3,0 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,59-7,7 (m, 2H), 8,2-8,25 (d, 1H), 8,4-8,6 (m, 2H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,57 %; Masa (M+1): 485,5.

N-(3-cloro-4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 428):



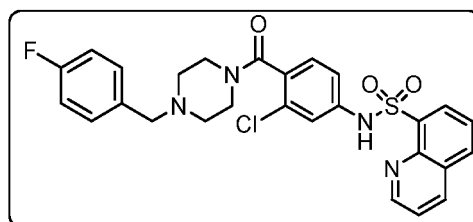
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,2 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 6H), 2,2-2,4 (m, 7H), 3,0 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,59-7,7 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 2H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,40 %; Masa (M+1): 513,45.

N-(3-cloro-4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 429):



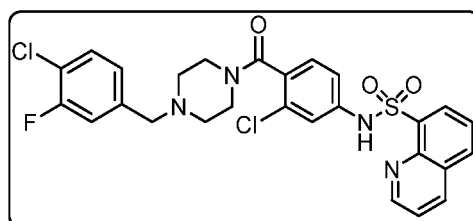
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2-1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 1H), 2,0-2,4 (m, 8H), 3,0 (m, 2H), 3,5-3,8 (m, 5H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,59-7,7 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,96 %; Masa (M+1): 515,45.

N-(3-cloro-4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 431):



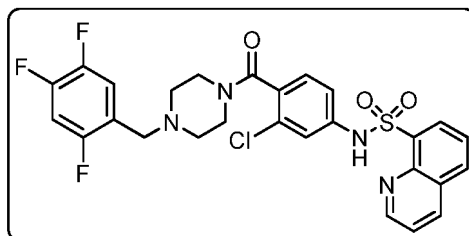
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 2,9-3,2 (s, 2H), 3,4-3,7 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,11 %; Masa (M+1): 539,50.

N-(3-cloro-4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 432):



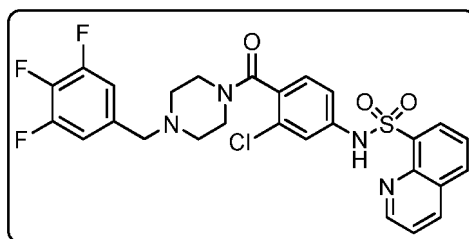
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 2,9-3,2 (s, 2H), 3,4-3,7 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,27 %; Masa (M+1): 573,45.

5 N-(3-cloro-4-(4-(2,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 433):



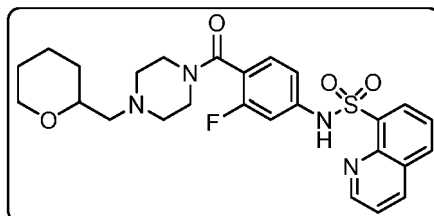
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 2,9-3,2 (s, 2H), 3,4-3,7 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17 %; Masa (M+1): 575,45.

N-(3-cloro-4-(4-(3,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 434):



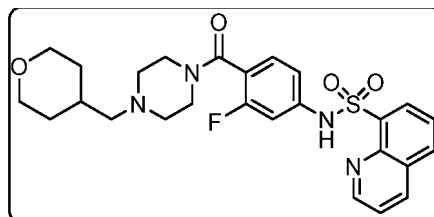
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 2,9-3,2 (s, 2H), 3,4-3,7 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,55 %; Masa (M+1): 575,50.

20 N-(3-fluoro-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 435):



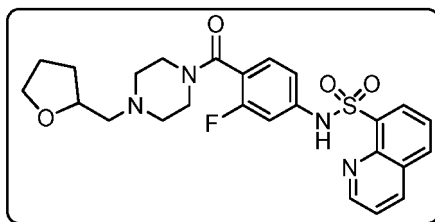
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-1,56 (m, 5H), 1,6-1,7 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 6H), 2,9-3,4 (m, 3H), 3,7-3,8 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,44 %; Masa (M+1): 513,3.

N-(3-fluoro-4-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 436):



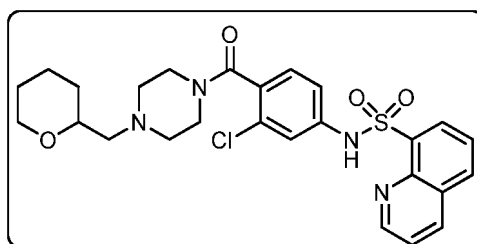
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,2 (m, 3H), 1,56-1,6 (m, 3H), 2,2-2,6 (m, 5H), 2,99-3,4 (m, 5H), 3,6-3,8 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 93,35 %; Masa (M+1): 513,3.

35 N-(3-fluoro-4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 437):



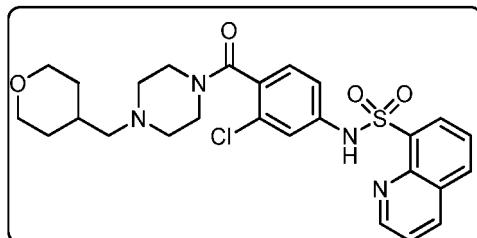
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,4-1,45 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 3H), 2,2-2,6 (m, 6H), 2,99-3,2 (m, 2H), 3,4-4,0 (m, 5H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,02 %; Masa (M+1): 499,3.

N-(3-cloro-4-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 439):



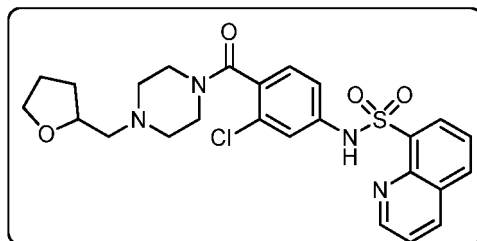
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,8 (m, 6H), 2,1-2,7 (m, 6H), 3,0-3,8 (m, 7H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,14 %; Masa (M+1): 529,4.

15 N-(3-cloro-4-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 440):



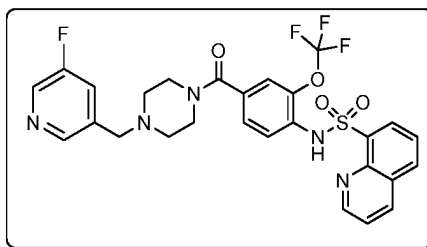
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,8 (m, 4H), 2,1-2,5 (m, 7H), 2,7-3,85 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,39 %; Masa (M+1): 529,4.

N-(3-cloro-4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 441):



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,6-2,0 (m, 4H), 2,1-3,0 (m, 7H), 3,4-4,0 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,6 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,11 %; Masa (M+1): 515,3.

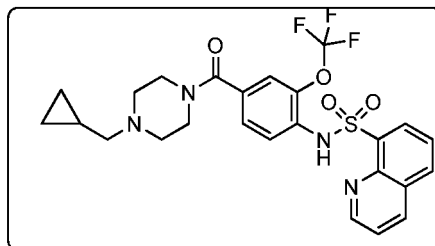
30 N-(4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 390):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,3-2,4 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 2H), 7,5-7,8 (m, 4H), 8,2-8,6 (m, 5H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,9 %; Masa (M+1): 590,0.

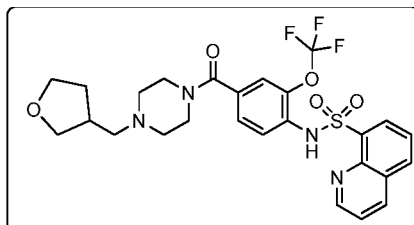
5

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 301):



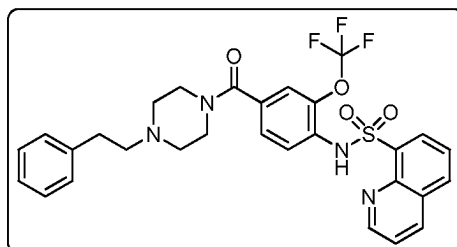
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,1 (m, 2H), 0,4 (m, 2H), 0,8 (m, 1H), 2,2 (d, 2H), 2,4-2,6 (m, 4H), 3,2-3,6 (m, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,12 %; Masa (M+1): 535,0.

15 N-(4-(4-((tetrahydrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi) fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 302):



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,6 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), 0,8 (m, 1H), 2,5 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,93 %; Masa (M+1): 565,0.

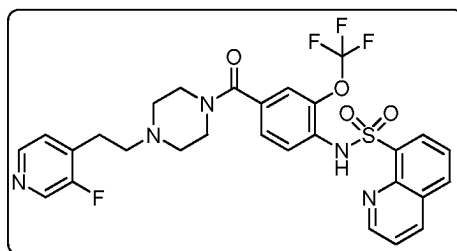
N-(4-(4-fenetil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 303):



25

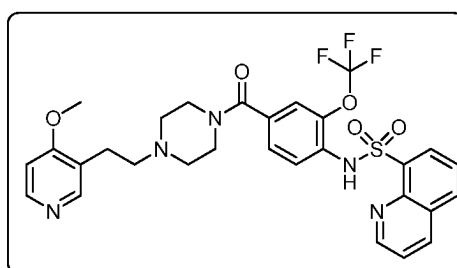
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,4-2,6 (m, 4H), 2,7 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,6 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,67 %; Masa (M+1): 585.

30 N-(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 304):



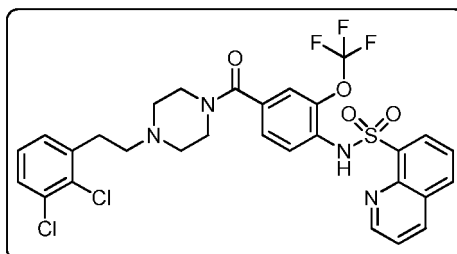
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,4 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 4,6 (m, 4H), 3,7 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,7 %; Masa (M+1): 590.

N-(4-(4-(2-(4-metoxipiridin-3-il)etil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 305):



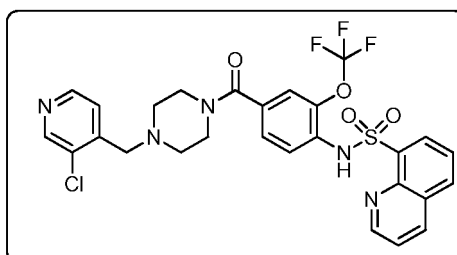
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,4 (m, 4H), 3,4 (m, 6H), 3,8 (s, 3H), 7,0 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 4H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,7 %; Masa (M+1): 602.

N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 306):



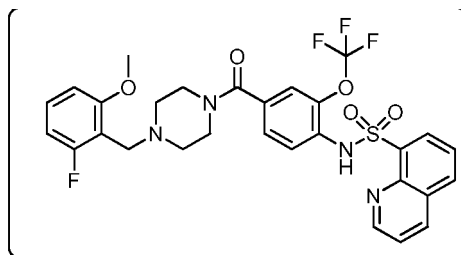
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,4 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99 %; Masa (M+1): 639.

N-(4-(4-((3-cloropiridin-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 307):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,4 (m, 4H), 3,2 (s, 2H), 3,6 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,24 %; Masa (M+1): 606.

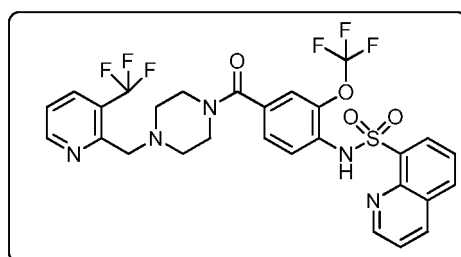
N-(4-(4-(2-fluoro-6-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi) fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 308):



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,4 (m, 4H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,8 (m, 4H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,97 %; Masa (M+1): 619.

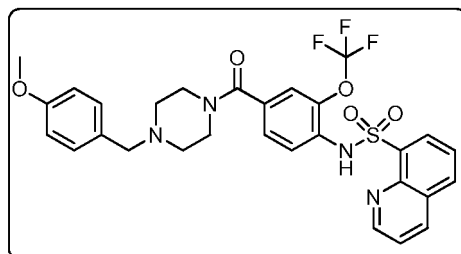
N-(2-(trifluorometoxi)-4-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil) (Compuesto 309):

fenil)quinolin-8-sulfonamida



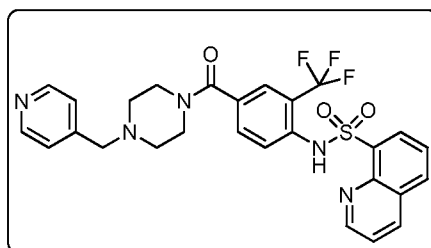
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,4 (m, 4H), 3,2 (s, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,32 %; Masa (M+1): 640.

N-(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 310):



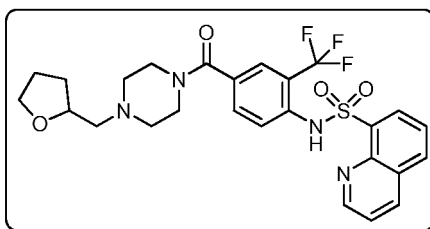
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,4 (m, 4H), 3,2 (s, 2H), 3,6-3,8 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,32 %; Masa (M+1): 640.

N-(4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 328):



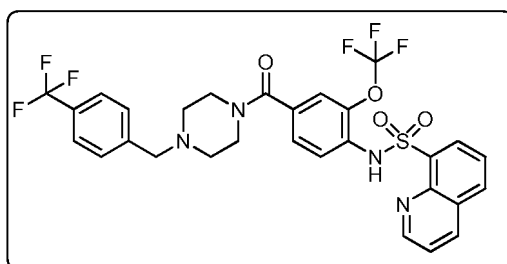
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,2-2,8 (m, 4H), 2,9 (s, 2H), 3,2-3,7 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,67 %; Masa (M+1): 556,2.

N-(4-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 329):



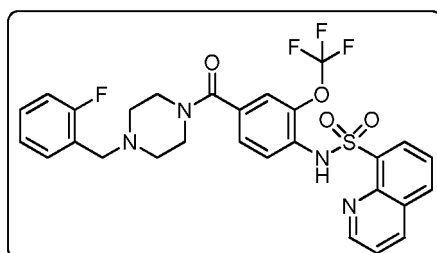
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,3-2,6 (m, 6H), 3,6 (s, 2H), 3,8 (m, 4H), 4,0 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,77 %; Masa (M+1): 549,2.

N-(2-(trifluorometoxy)-4-(4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 334):



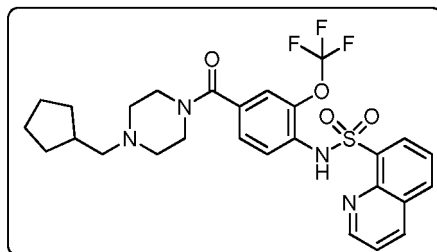
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,8 (m, 4H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,88 %; Masa (M+1): 639,25.

N-(4-(4-(2-fluorobenzil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxy)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 335):



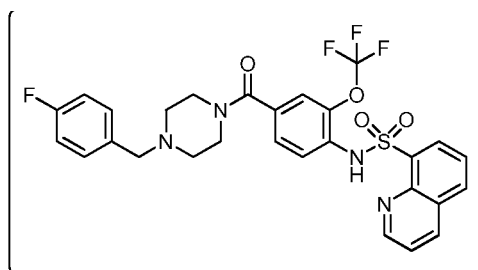
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 7,2 (m, 6H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,63 %; Masa (M+1): 589,35.

N-(4-(4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxy)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 336):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,3 (s, 2H), 2,2-2,5 (m, 4H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,92 %; Masa (M+1): 563,40.

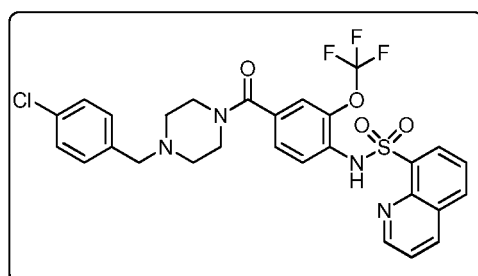
N-(4-(4-(4-fluorobenzil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxy)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 337):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 3,1 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (m, 3,0), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,29 %; Masa (M+1): 589,40.

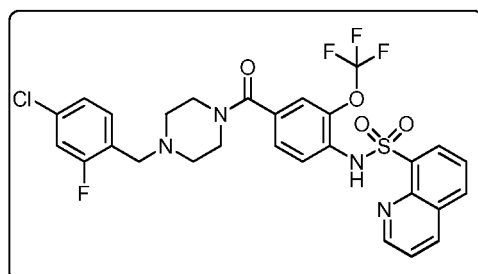
5

N-(4-(4-(4-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 338):



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 3,1 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,3 (m, 5,0), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,95 %; Masa (M+1): 605,35.

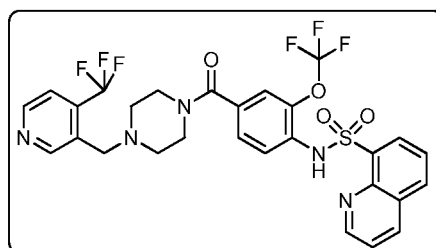
N-(4-(4-(4-cloro-2-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 339):



15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 3,1 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,3 (m, 5,0), 7,5 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,20 %; Masa (M+1): 623,25.

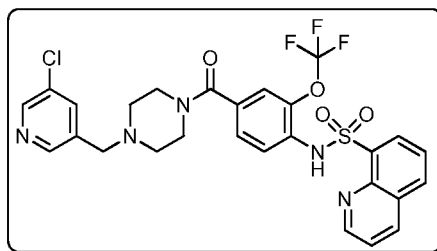
20 N-(2-(trifluorometoxi)-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 366):



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2 (s, 4H), 3,2-3,6 (m, 4H), 3,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,8 (m, 3H), 8,3 (m, 2H), 8,6-9,1 (m, 4H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,76 %; Masa (M+1): 640,40.

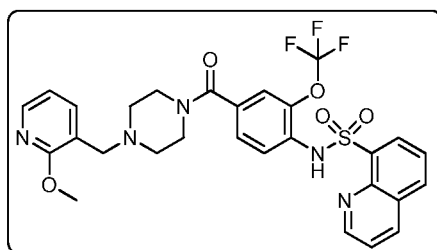
N-(4-(4-((5-cloropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 367):

30



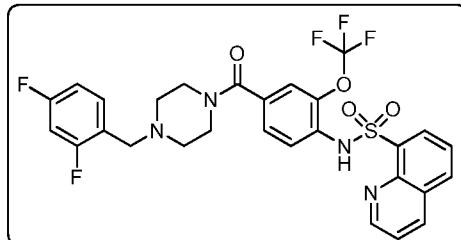
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,6 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,0-7,8 (m, 6H), 8,3-8,6 (m, 5H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa (M+1): 606,30.

5 N-(4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 368):



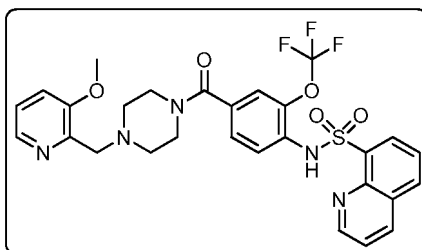
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,6 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,0-7,8 (m, 7H), 8,3-8,6 (m, 4H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,38 %; Masa (M+1): 602,40.

15 N-(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 369):



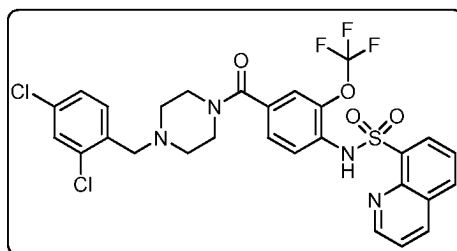
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,2-3,4 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17 %; Masa (M+1): 607,30.

25 N-(4-(4-(3-metoxipiridin-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 373):



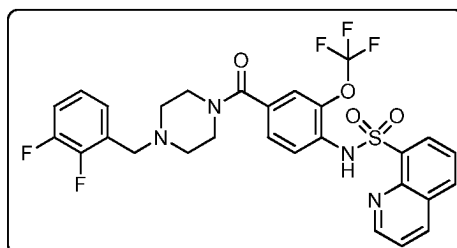
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,3-2,5 (m, 4H), 3,1-3,45 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 7,2-7,6 (m, 5H), 7,7 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,90 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,46 %; Masa (M+1): 402,30.

N-(4-(4-(2,4-diclorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 374):



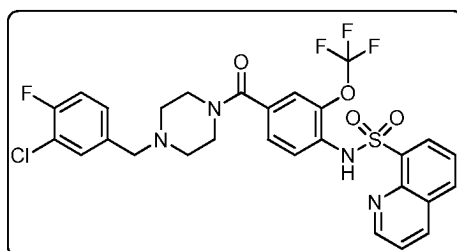
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,3-2,5 (m, 4H), 3,1-3,40 (m, 4H), 3,5-3,6 (s, 2H), 7,2-7,8 (m, 7H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,16 %; Masa (M+1): 640,40.

5 N-(4-(2,3-difluorobenzyl)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 375):



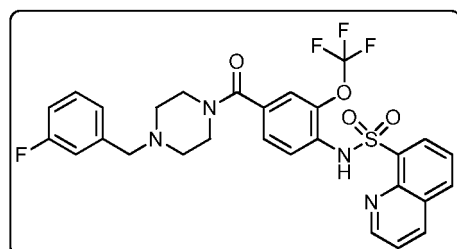
10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,5 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,1-3,8 (m, 6H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,91 %; Masa (M+1): 607,30.

N-(4-(3-cloro-4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 376):



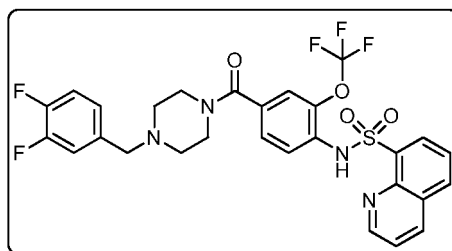
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,5 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 7,2-7,2 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H); Pureza HPLC: 95,94 %; Masa (M+1): 623,25.

20 N-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 377):



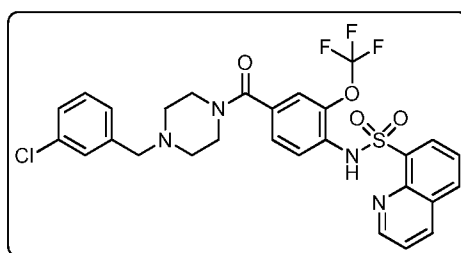
25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,2-2,5 (m, 4H), 2,7 (s, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 6H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,81 %; Masa (M+1): 589,35.

N-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 378):



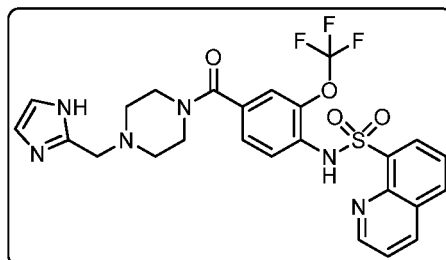
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 7,18-7,2 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,27 %; Masa (M+1): 607,35.

N-(4-(3-clorobencil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 379):



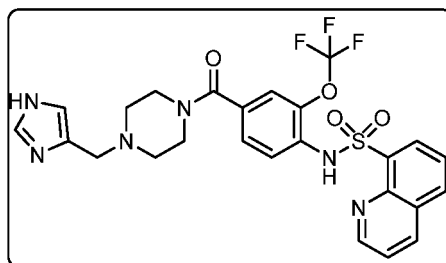
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,5 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 6H), 7,18-7,4 (m, 6H), 7,58 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,70 %; Masa (M+1): 607,25

N-(4-(4-((1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 380):



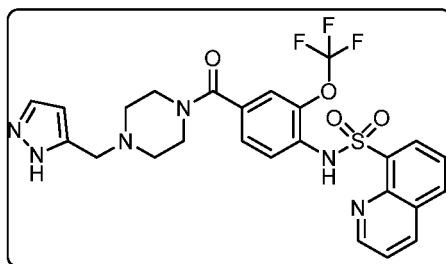
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,58 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,55 %; Masa (M+1): 561,10.

N-(4-(4-((1H-imidazol-4-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 381):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 6H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,58 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 8,3 (m, 3H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,39 %; Masa (M+1): 561,10.

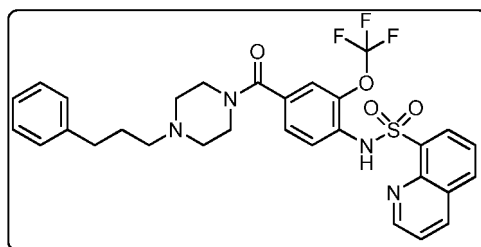
N-(4-(4-((1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 382):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,4 (m, 2H), 2,6 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 6H), 6,1 (s, 1H), 7,2-7,75 (m, 6H), 8,3 (m, 3H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,98 %; Masa (M+1): 561,10.

5

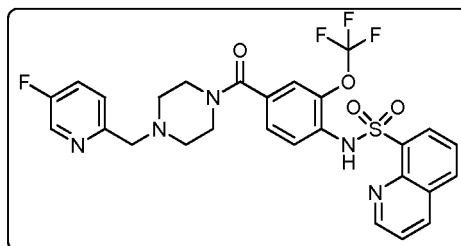
N-(4-((1H-pirazol-5-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 389):



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,7 (m, 2H), 2,3 (m, 6H), 2,5 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 7H), 7,55 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H), 9,9 (s a, 1H); Pureza HPLC: 89,93 %; Masa (M+1): 599,35.

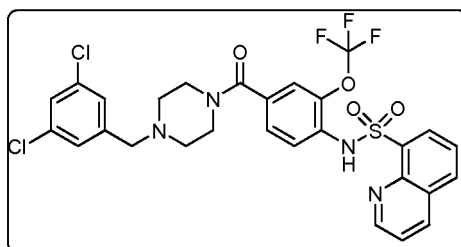
N-(4-((5-fluoropiridin-2-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 390):

15



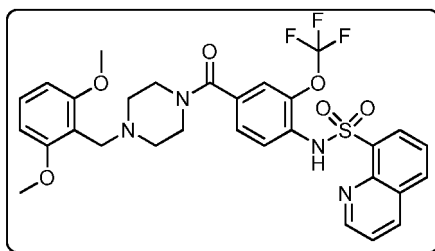
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,6 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,8 (m, 6H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 8,38 (m, 2H), 8,6 (d, 2H), 9,0 (m, 1H), 9,9 (s a, 1H); Pureza HPLC: 96,54 %; Masa (M+1): 590,35.

N-(4-(3,5-diclorobencil)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 391):



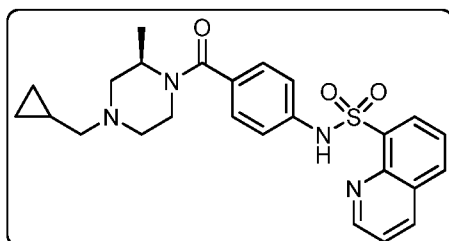
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,6 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,2-3,8 (m, 6H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,55 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,54 %; Masa (M+1): 639,15.

N-(4-(2,6-dimetoxibencil)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)fenilquinolin-8-sulfonamida (Compuesto 392):



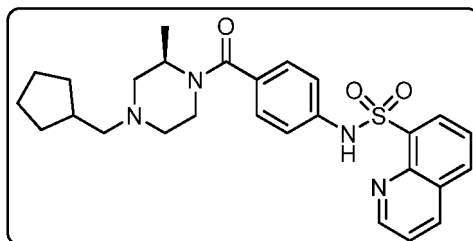
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2-2,6 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,0-3,5 (m, 6H), 3,8 (s, 6H), 6,67 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,38 (m, 2H), 8,6 (d, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,67 %; Masa (M+1): 631,20.

(R)-N-(4-(4-(ciclopropilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 113):



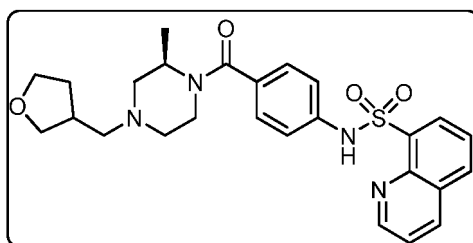
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,12 (m, 2H), 0,4 (m, 2H), 0,9 (m, 1H), 2,0 (s, 2H), 2,1-2,2 (d, 2H), 2,6-3,2 (m, 2H), 4,0 (s a, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,84 %; Masa (M+1): 465,05.

(R)-N-(4-(4-(ciclopentilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 114):



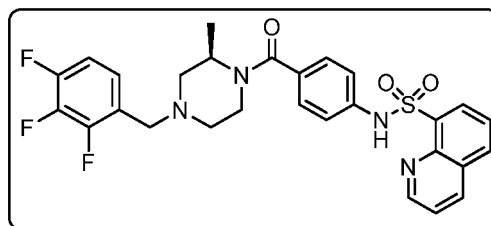
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (m, 5H), 1,4-1,5 (m, 4H), 1,59-1,6 (m, 2H), 1,9 (s, 2H), 2,4 (d, 3H), 2,6-2,8 (m, 2H), 4,0 (s a, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,94 %; Masa (M+1): 493,10.

N-(4-((2R)-2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 115):



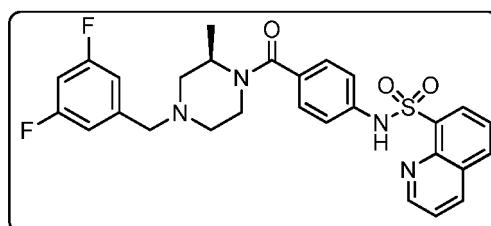
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,19 (m, 4H), 1,45-1,5 (m, 1H), 1,7-2,0 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,35-2,4 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,0 (s a, 1H), 3,59-3,7 (m, 4H), 7,0-7,15 (m, 4H), 7,6-7,69 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,46 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,25 %; Masa (M+1): 495,10.

(R)-N-(4-(2-metil-4-(2,3,4-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 118):



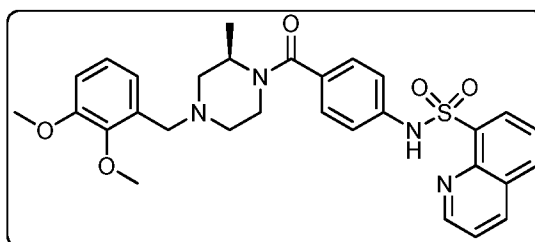
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,16 (s, 3H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 2H), 3,0-3,13 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 4,1 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 6H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,0 (s, 1H), 10,6-10,7 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,83 %; Masa (M+1): 555,35.

(R)-N-(4-(4-(3,5-difluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 119):



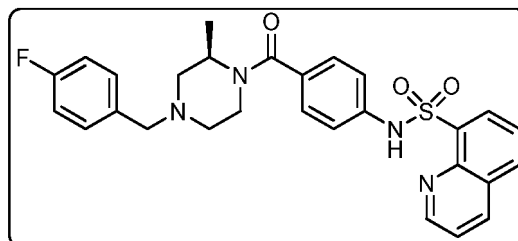
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2 (d, 3H), 1,21 (c, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,5-2,8 (m, 3H), 3,0-3,2 (s, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,0 (s a, 1H), 7,1-7,4 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,0 (s, 1H), 10,6-10,7 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,64 %; Masa (M+1): 537,35.

(R)-N-(4-(4-(2,3-dimetoxibenzil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 130):



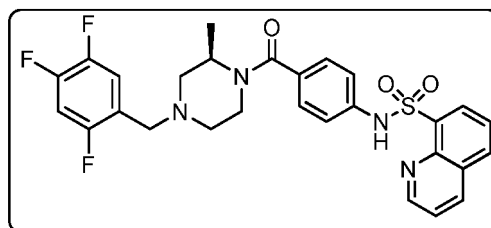
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18-1,95 (d, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,45-2,8 (s, 2H), 2,99-3,2 (m, 1H), 3,25-3,5 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 6,82-7,19 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,23 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,21 %; Masa (M+1): 561,40.

(R)-N-(4-(4-(4-fluorobenzil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 131):



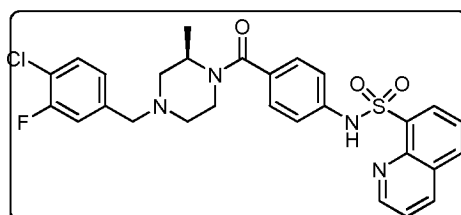
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,18-1,95 (d, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,1 (s, 2H), 2,45-2,8 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,22-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,51 %; Masa (M+1): 519,35.

(R)-N-(4-(2-metil-4-(2,4,5-trifluorobenzil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 120):



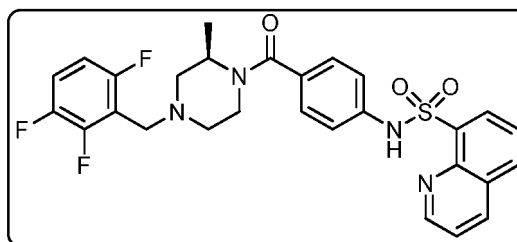
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2 (d, 3H), 1,9-2,15 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 2H), 4,0 (s a, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,0 (s, 1H), 10,4 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,97 %; Masa (M+1): 555,25.

(R)-N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 125):



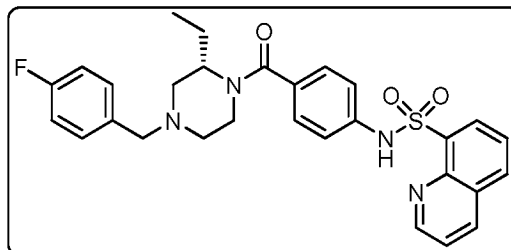
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,2 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,89-2,0 (s, 2H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,8-4,85 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,69-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,96 %; Masa (M+1): 553,25.

(R)-N-(4-(2-metil-4-(2,3,6-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 132):



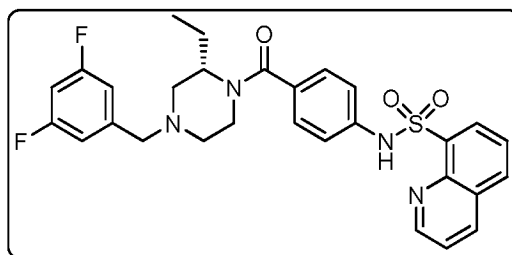
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,12 (d, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,45-2,8 (s, 2H), 2,85-3,2 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,22-7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,18 %; Masa (M+1): 555,25.

(S)-N-(4-(2-etil-4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 134):



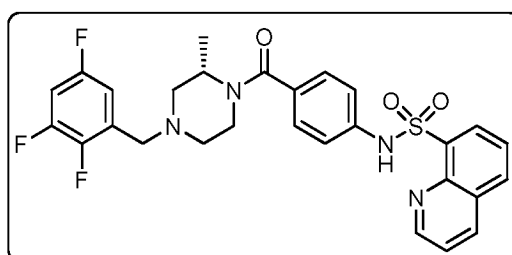
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,8 (d, 2H), 1,59-2,0 (m, 2H), 2,3-2,5 (s, 2H), 3,2-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,56-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,88 %; Masa (M+1): 533,1.

(S)-N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)-2-etilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 136):



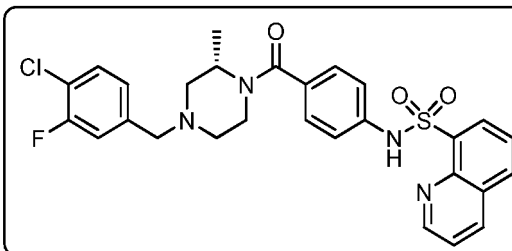
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1-1,21 (d, 6H), 1,82-2,1 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,8-3,2 (s, 2H), 3,8-4,0 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,6-7,8 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,95 %; Masa (M+1): 551,3.

(S)-N-(4-(2-metil-4-(2,3,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 137):



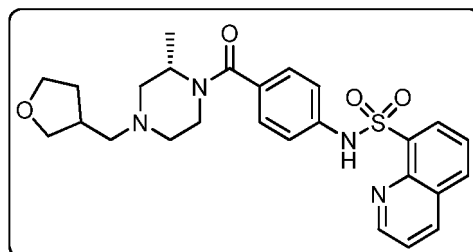
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,82-2,1 (m, 2H), 2,5-2,8 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,60 %; Masa (M+1): 555,3.

(S)-N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 138):



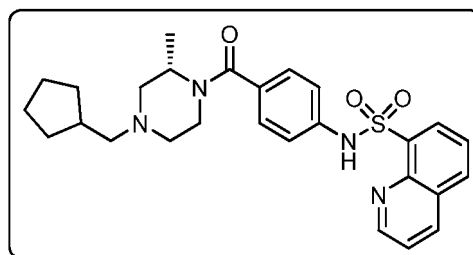
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,96 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,82-2,1 (m, 2H), 2,5-2,8 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,3 (d, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,98 %; Masa (M+1): 553,3.

N-(4-((2S)-2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 139):



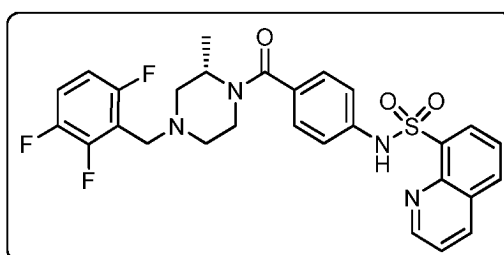
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,96 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,15-2,44 (s, 2H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,25-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 92,25 %; Masa (M+1): 495,35.

(S)-N-(4-(4-(ciclopentilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 140):



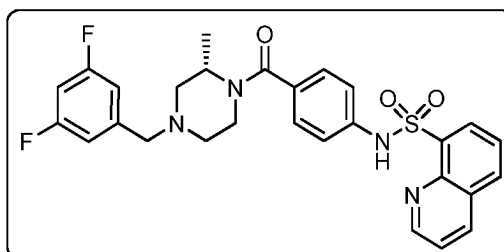
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,23 (m, 3H), 1,45-1,6 (m, 4H), 1,61-1,8 (m, 3H), 1,86-2,2 (m, 5H), 2,6-3,2 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,25-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,35 %; Masa (M + Na): 515,15.

(S)-N-(4-(2-metil-4-(2,3,6-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 141):



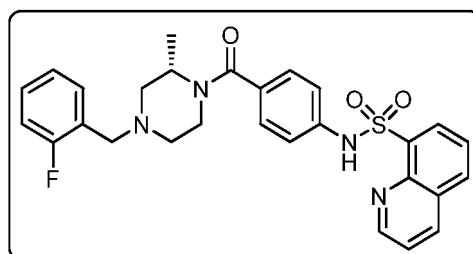
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,86-2,2 (m, 2H), 2,6-3,2 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,4-7,8 (m, 3H), 8,25-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,77 %; Masa (M+1): 555,05.

(S)-N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 142):



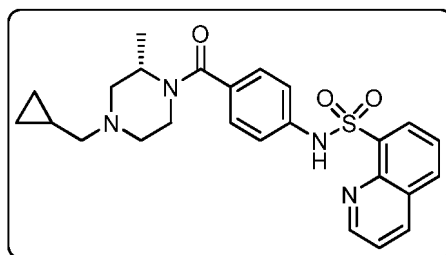
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,86-2,2 (m, 2H), 2,6-3,2 (m, 1H), 3,0-3,2 (s, 2H), 3,3-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,25-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,80 %; Masa (M+1): 537,30.

(S)-N-(4-(4-(2-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 143):



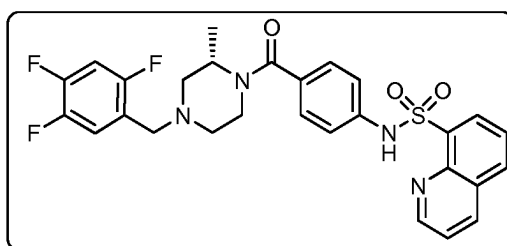
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,86-2,2 (m, 2H), 2,6-3,2 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,56 %; Masa (M+1): 519,10.

(S)-N-(4-(4-(ciclopropilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 144):



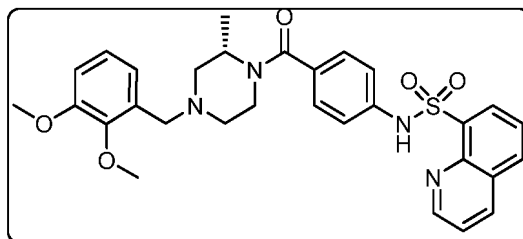
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,12-0,2 (d, 2H), 0,2-0,24 (m, 2H), 0,8-0,86 (m, 1H), 1,1 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,8-2,2 (m, 4H), 2,7-3,2 (s, 2H), 3,6-4,0 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,91 %; Masa (M+1): 465,35.

(S)-N-(4-(2-metil-4-(2,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 145):



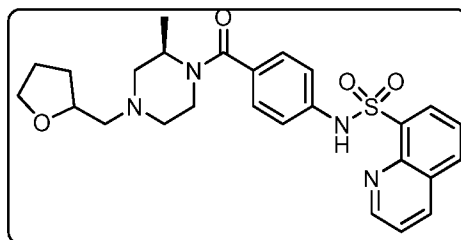
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,8-2,2 (s, 2H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,12 %; Masa (M+1): 465,35.

(S)-N-(4-(4-(2,3-dimetoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 146):



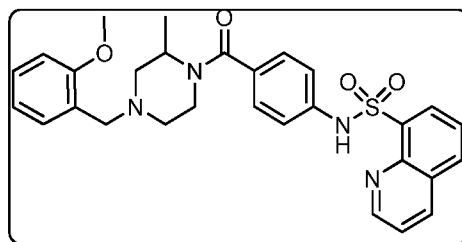
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,8-2,2 (s, 2H), 2,6-3,2 (m, 3H), 3,3-3,5 (m, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 7H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,84 %; Masa (M+1): 561,40.

N-(4-((2R)-2-metil-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 147):



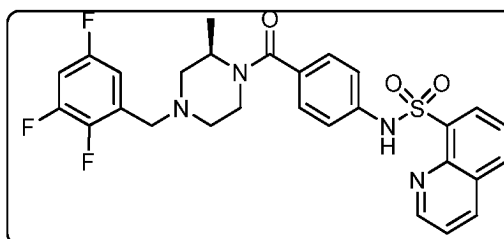
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,76-2,2 (m, 5H), 2,3-2,4 (s, 2H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,6-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,78 %; Masa (M+1): 495,40.

N-(4-(4-(2-metoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 224):



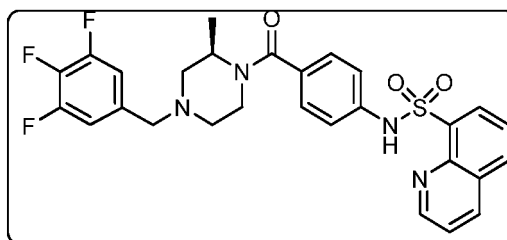
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,0-3,4 (m, 4H), 3,7 (s, 3H), 3,8-4,0 (s, 2H), 6,8-7,2 (m, 8H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,69 %; Masa (M+1): 517,35

N-(4-(4-(2-metoxibencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 148):



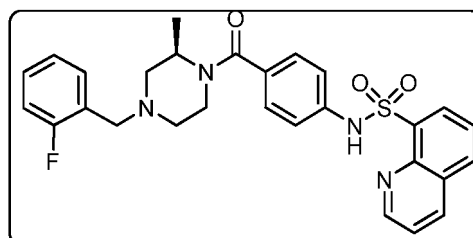
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,1 (d, 3H), 1,8-2,2 (s, 2H), 2,6-3,2 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,36-7,4 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,69 %; Masa (M+1): 555,0.

(R)-N-(4-(2-metil-4-(3,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 149):



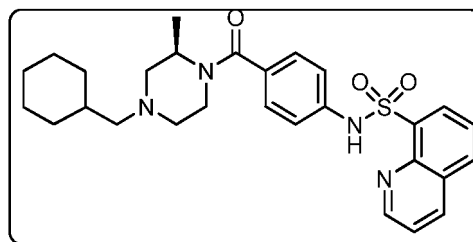
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 2,6-2,8 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,6-3,86 (m, 4H), 7,0-7,3 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,97 %; Masa (M+1): 554,95.

(R)-N-(4-(4-(2-fluorobenzyl)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 150):



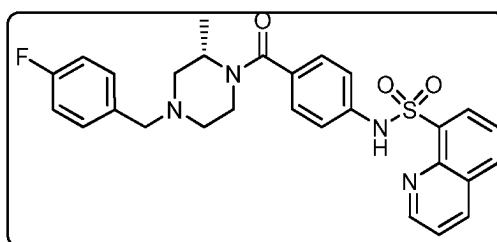
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 2,6-2,85 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 4H), 7,0-7,5 (m, 8H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,67 %; Masa (M+1): 519,05.

(R)-N-(4-(4-(ciclohexilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 151):



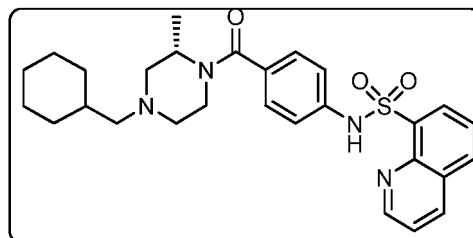
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,8-0,9 (d, 3H), 1,0-1,4 (m, 8H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,61-1,8 (m, 9H), 2,0-2,1 (4H), 2,6-2,85 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 4,0-4,1 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa ($M+1$): 507,40.

(S)-N-(4-(4-(4-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 152):



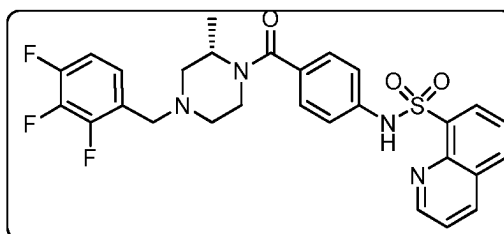
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,2 (d, 3H), 1,21-1,3 (m, 1H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,6-2,85 (s, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 3H), 7,0-7,4 (m, 8H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,31 %; Masa ($M+1$): 519,35.

(S)-N-(4-(4-(ciclohexilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 153):



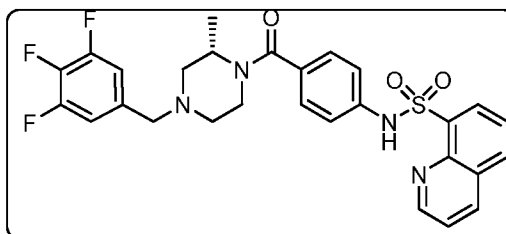
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,8-0,9 (m, 2H), 1,21-1,3 (m, 6H), 1,4-1,42 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 6H), 1,96-2,12 (m, 3H), 2,5-2,6 (s, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,20 %; Masa ($M+1$): 507,15.

(S)-N-(4-(2-metil-4-(2,3,4-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 154):



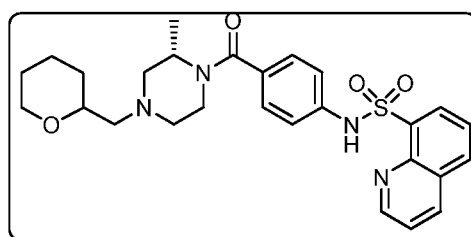
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,21-1,3 (d, 3H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,5-2,8 (s, 2H), 3,0-3,4 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,99 %; Masa ($M+1$): 555,35.

(S)-N-(4-(2-metil-4-(3,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 155):



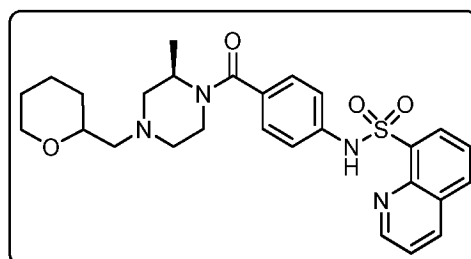
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21-1,3 (d, 3H), 1,8-2,1 (m, 3H), 2,6-2,8 (s, 2H), 3,0-3,4 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,8-4,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,65 %; Masa (M+1): 575,05.

N-(4-((2S)-2-metil-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 156):



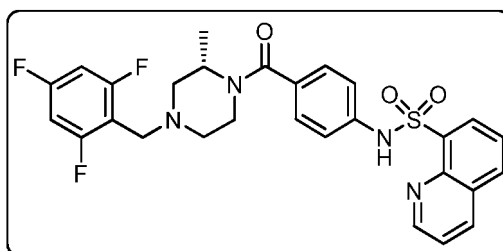
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,21 (d, 3H), 1,23-1,3 (m, 1H), 1,31-1,4 (m, 3H), 1,59-1,6 (m, 2H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,1-2,2 (s, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,0-3,4 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,56 %; Masa (M+1): 509,05.

N-(4-((2R)-2-metil-4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 163):



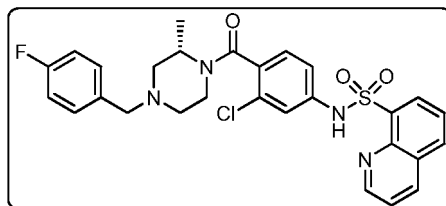
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,4 (m, 7H), 1,56-1,6 (m, 2H), 1,6-1,65 (m, 2H), 2,0-2,4 (s, 2H), 2,6-3,4 (m, 5H), 3,8-3,9 (m, 3H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,32 %; Masa (M+1): 509,15.

(S)-N-(4-(2-metil-4-(2,4,6-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 164):



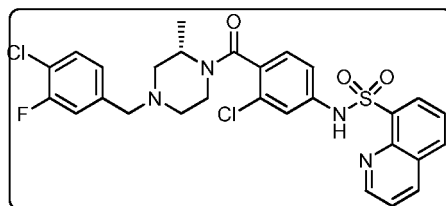
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,8-2,1 (m, 2H), 2,6-2,7 (s, 2H), 2,9-3,2 (m, 1H), 3,6-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,52 %; Masa (M+1): 544,7.

(S)-N-(3-cloro-4-(4-(4-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 184):



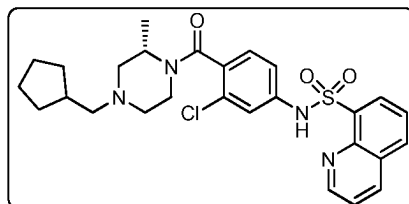
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (d, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,5-3,6 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,81 %; Masa (M+1): 553,2.

(S)-N-(3-cloro-4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 185):



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,0 (d, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,8-2,2 (m, 2H), 2,6-3,6 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (s, 1H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa (M+1): 587,1.

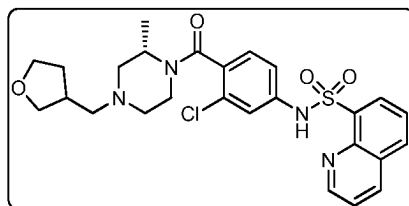
15 (S)-N-(3-cloro-4-(4-(ciclopentilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 186):



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (m, 1H), 1,2-1,4 (m, 7H), 1,5-1,6 (m, 6H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa (M+1): 527,6.

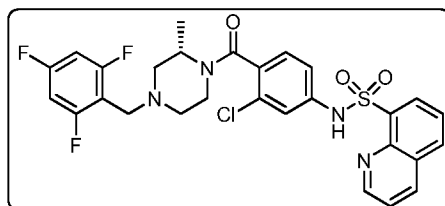
N-(3-cloro-4-((2S)-2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 187):

25



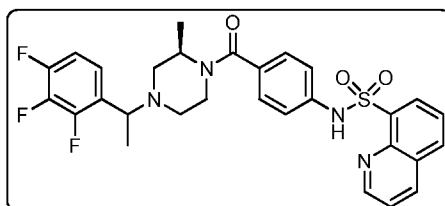
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (m, 1H), 1,0-1,4 (m, 4H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,53 %; Masa (M+1): 529,55.

(S)-N-(3-cloro-4-(2-metil-4-(2,4,6-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 188):



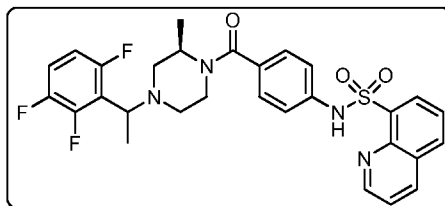
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,8 (m, 1H), 1,0-1,3 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 1H), 3,4 (s, 2H), 4,0-4,1 (m, 1H), 4,55-4,6 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,17 %; Masa (M+1): 589,55.

N-(4-((2R)-2-metil-4-(1-(2,3,4-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 189):



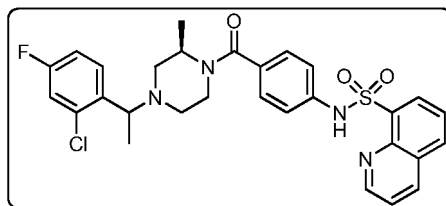
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,3 (d, 6H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,6-3,0 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,92 %; Masa (M+1): 569,3.

N-(4-((2R)-2-metil-4-(1-(2,3,6-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 190):



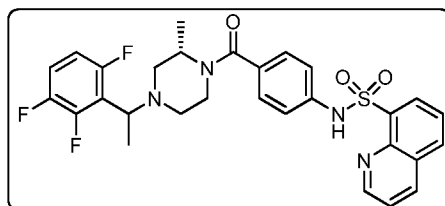
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,3 (d, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,6-2,6 (m, 2H), 3,0-3,4 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 5H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,61-7,8 (m, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,36 %; Masa (M+1): 569,3.

N-(4-((2R)-4-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 191):



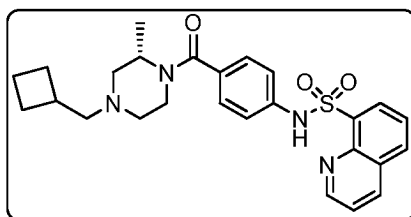
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,3 (d, 6H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 3H), 3,6-4,8 (m, 1H), 7,0-7,6 (m, 6H), 7,61-7,8 (m, 3H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,6 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,03 %; Masa (M+1): 567,5.

N-(4-((2S)-2-metil-4-(1-(2,3,6-trifluorofenil)etil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 192):



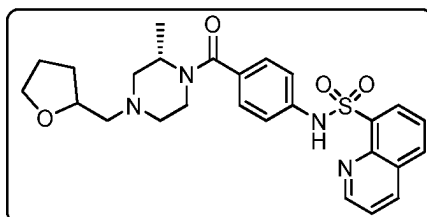
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,3 (d, 6H), 1,4-1,6 (m, 3H), 1,8-2,2 (m, 2H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,6-4,8 (m, 2H), 7,0-7,5 (m, 6H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,39 %; Masa (M+1): 569,55.

(S)-N-(4-(4-(ciclobutilmetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 207):



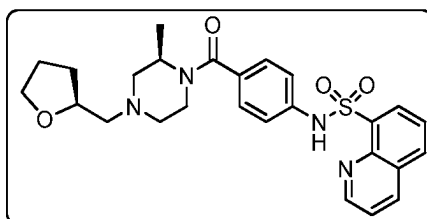
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,8-1,85 (m, 3H), 2,0-2,1 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 4H), 2,6-2,99 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,03 %; Masa (M+1): 479,3.

N-(4-((2S)-2-metil-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 225):



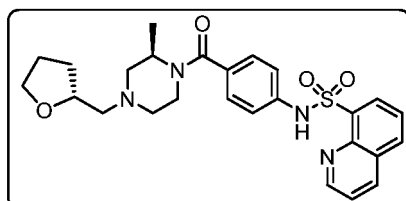
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,6 (m, 6H), 1,8-2,4 (m, 6H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,4-3,8 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,37 %; Masa (M+1): 495,10

N-(4-((2S)-2R-metil-4-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 211):



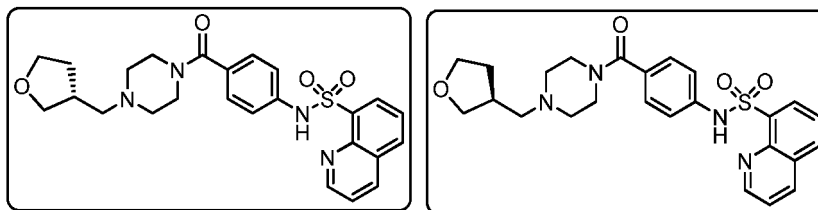
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (d, 3H), 1,2-1,8 (m, 6H), 2,0-2,4 (m, 3H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,4-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,80 %; Masa (M+1): 495,20.

N-(4-((R)-2-metil-4-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 212):



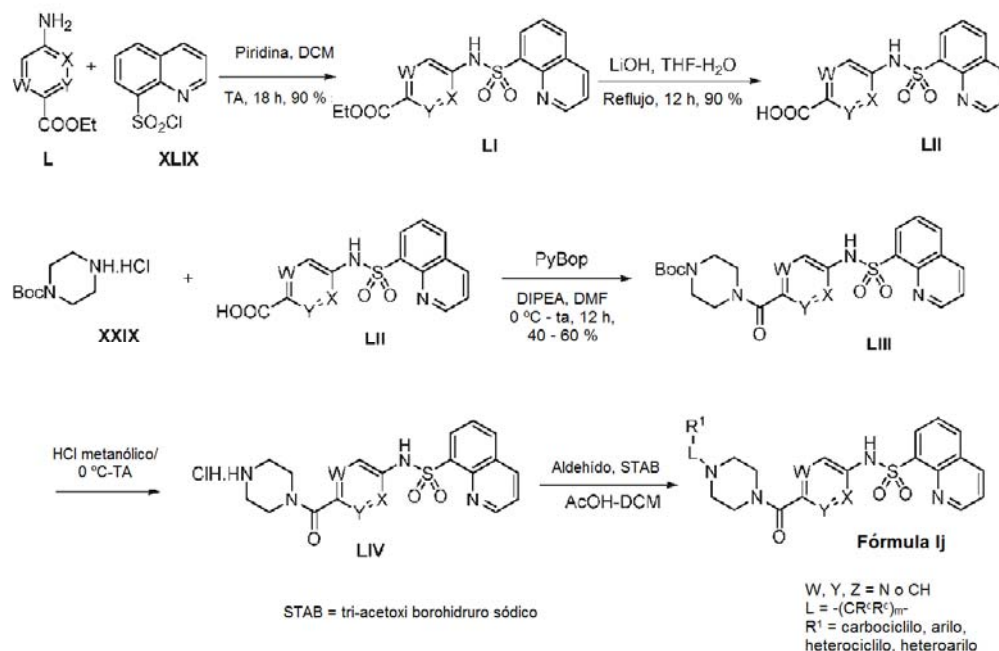
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (d, 3H), 1,2-1,8 (m, 6H), 2,0-2,4 (m, 3H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,4-4,0 (m, 4H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,8 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,80 %; Masa (M+1): 495,20.

(R)- y (S)-N-(4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 444 y 445).



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,5 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 7H), 3,3 (m, 5H), 3,56-3,8 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99 %; T_R 31,15 min y 36,57 min; Masa (M+1): 481,20.

Ejemplo 8. Preparación de Compuestos de Fórmula Ij:



Síntesis del Intermedio LI. A una solución la amina adecuada L (9,6 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM y piridina, se añadió el cloruro de sulfonilo XLIX (12,1 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 h. Después de completarse 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 Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto LI con un rendimiento del 78 %.

Síntesis del Intermedio LII. A una solución de la sulfonamida LI (9,5 mmol) en THF y agua (1:1), se añadió LiOH (4,7 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 80 °C durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla en bruto se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico y se filtró. El sólido así obtenido se lavó con Et₂O y se destiló azeotrópicamente con tolueno, a presión reducida para proporcionar el ácido LII (rendimiento del 75 %) que se recogió hacia adelante para la siguiente etapa sin purificación adicional.

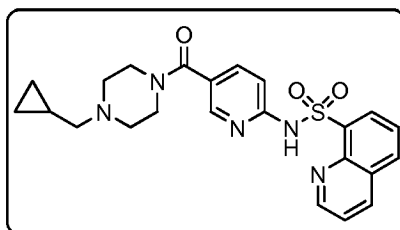
Síntesis del Intermedio LIII. A una solución del ácido LII (6,09 mmol) en DMF, se añadió PyBop (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris-(dimetilamino)-fosfonio) (4,75 gm, 9,14 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación durante 5 minutos. Después, se añadió piperazina protegida con Boc/piperizina sustituida XXIX (1,13 gm, 6,09 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura en una atmósfera de N₂ y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de completarse 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, 1:9) para proporcionar el producto LIII con un rendimiento del 56 %.

Síntesis del Intermedio LIV. A una solución de MeOH·HCl, se añadió la amina protegida con Boc LIII (4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 LIV (rendimiento del 84 %).

Síntesis de Compuestos de Fórmula Ij. A una solución de la amina LIV (0,25 mmoles) y el aldehído adecuado (0,27 mmol) en DCM, se añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se añadió STAB (0,26 gm, 1,26 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a 50 °C durante 2 h. Después de completarse 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 con un rendimiento del 22-45 %.

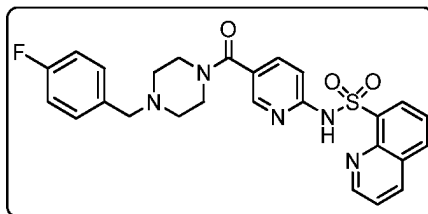
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos anteriores usando la amina adecuada L y el aldehído adecuado.

N-(5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (XIV-1) (Compuesto 411):



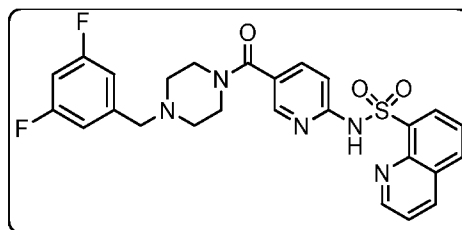
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,1-0,15 (m, 2H), 0,4-0,6 (m, 2H), 0,8-0,85 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,4-2,8 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 4H), 3,99-4,0 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 4H), 8,3-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,67 %; Masa (M+1): 452,5.

N-(5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 412):



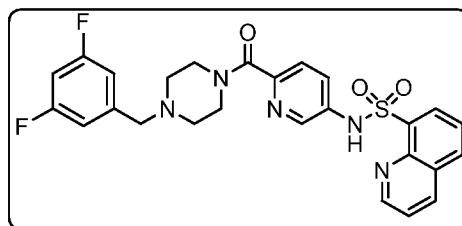
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,3 (s, 2H), 2,35-2,4 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 4H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,3-8,5 (m, 3H), 8,9-9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,86 %; Masa (M+1): 506,4.

N-(5-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)piridin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 413):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,35-2,7 (m, 4H), 3,4-3,59 (m, 4H), 3,6-3,8 (s, 2H), 6,6-7,0 (m, 3H), 7,5-7,7 (m, 4H), 8,3-8,5 (m, 4H), 8,9-9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 93,78 %; Masa (M+1): 524,5.

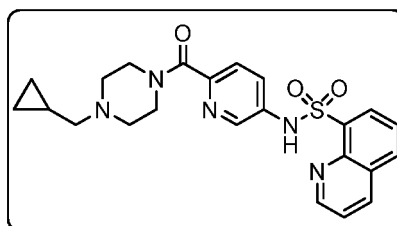
N-(6-(4-(3,5-difluorobencil)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 414):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,35-2,7 (m, 4H), 3,4-3,59 (m, 4H), 3,6-3,8 (s, 2H), 6,6-7,0 (m, 4H), 7,4-7,8 (m, 3H), 8,0-8,4 (m, 4H), 8,9-9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,0 %; Masa (M+1): 524,3.

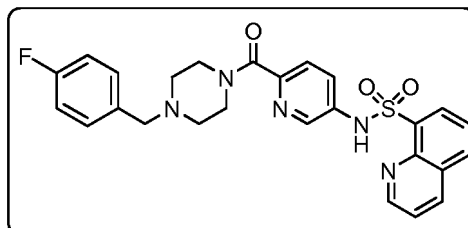
5

N-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 415):



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,9-1,0 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,6-1,8 (m, 3H), 3,4-3,59 (m, 1H), 3,9-4,3 (m, 5H), 7,2-7,75 (m, 9H), 8,2-8,4 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,35 %; Masa (M+1): 452,3.

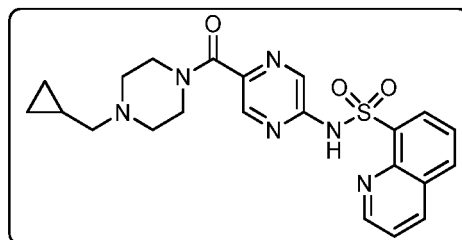
N-(6-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)piridin-3-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 416):



15

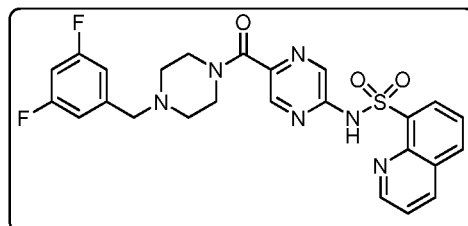
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,2-2,7 (m, 4H), 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0-7,5 (m, 4H), 7,56-7,8 (m, 3H), 8,2-8,4 (m, 4H), 8,6-8,8 (m, 1H), 9,1-9,2 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa (M+1): 506,3.

20 N-(5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)pirazin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 451)



25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,2 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 0,8-1,0 (m, 1H), 1,2 (s, 2H), 2,5-2,8 (m, 4H), 3,1-3,8 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 94,0 %; Masa (M+1): 453,25.

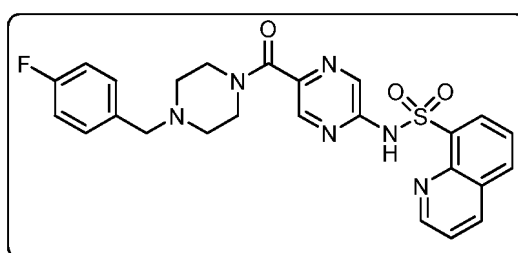
N-(5-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)pirazin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 345):



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,5-2,8 (m, 4H), 3,1-3,8 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,74 %; Masa (M+1): 525,20.

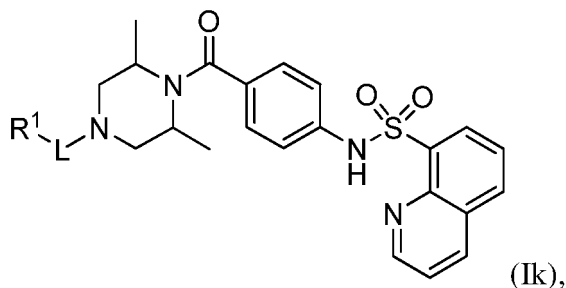
5

N-(5-(4-(4-fluorobenzil)piperazin-1-carbonil)pirazin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 452):



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,5-2,8 (m, 6H), 3,1-3,6 (m, 4H), 3,5-3,8 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,2-8,6 (m, 4H), 8,8-8,85 (m, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 92,85 %; Masa (M+1): 507,30.

Ejemplo 9. Preparación de Compuestos de Fórmula Ik:

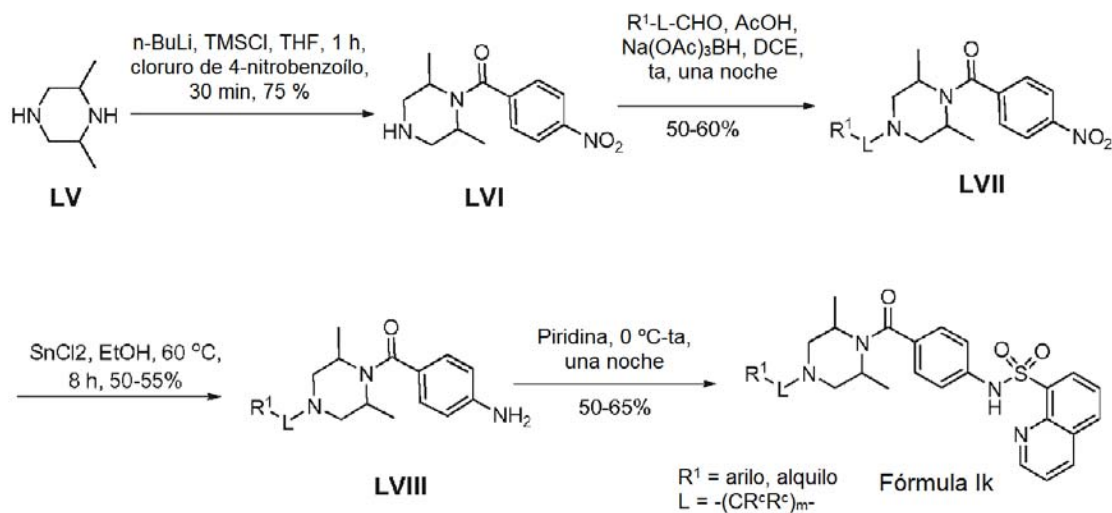


15

en la que L es $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_m-$; y R^1 es alquilo, carbociclilo o arilo.

Esquema 9:

20



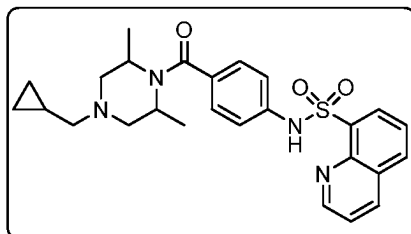
Síntesis de *N*¹-(4-nitrobenzoil)-2,6-dimetilpiperazina (LVI). A una solución agitada de 2,6-di-metilpiperazina (LV, 5,0 g, 43,8 mmol) en THF seco (50 ml), mantenida a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, se añadió una solución de *n*-BuLi 2,5 M en THF (38,54 ml, 96,36 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente, se añadió cloruro de trimetilsililo (5,5 ml, 43,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de la adición de cloruro de 4-nitrobenzoilo (7,8 gm, 42,05 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto LVI (10,37 gm, rendimiento del 90 %):

*N*⁴-alquilación de *N*¹-(4-nitrobenzoil)-2,6-dimetilpiperazina (LVII). A una solución de la amina LVI (0,5 gm, 1,9 mmol) y el aldehído adecuado (2,28 mmol) en dicloroetano, se añadió ácido acético (0,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,2 gm, 5,7 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, la mezcla en bruto se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120) para proporcionar el producto LVII con un rendimiento del 50-60 %.

Reducción de *N*⁴-alquil-*N*¹-(4-nitrobenzoil)-2,6-dimetilpiperazina (LVIII). A una solución de compuesto nitro (LVII, 1,10 mmol) en 15 ml de etanol y acetato de etilo (1:1), se añadió SnCl₂ (0,418 gm, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de 10 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto de amina LVIII con un rendimiento del 50-55 %.

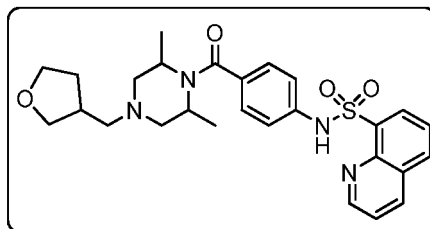
Síntesis de Compuestos de Fórmula Ik. A una solución de la amina (LVIII, 0,55 mmol) en una mezcla de 5 ml (1:1) de DCM y piridina, se añadió cloruro de 8-quinolinsulfonilo (0,14 gm, 0,61 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se dejó en agitación durante una noche. Después de completarse 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 Na₂SO₄, se concentró a presión reducida para proporcionar el producto con rendimientos del 50-65 %.

Los siguientes compuestos se produjeron por el método descrito anteriormente usando el aldehído adecuado. *N*-(5-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-carbonil)pirazin-2-il)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 195):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,1-0,15 (m, 2H), 0,3-0,4 (m, 2H), 0,8-0,9 (m, 1H), 1,1-1,4 (d, 6H), 1,99-2,3 (m, 4H), 2,4-3,0 (m, 2H), 3,8-4,2 (d, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,46 %; Masa (M+1): 479,50.

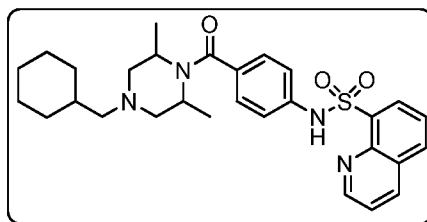
N-(4-(2,6-dimetil-4-((tetrahydrofuran-3-il)metil)piperazin-1-carbonil)fenil) quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 204):



RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,3 (d, 6H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,9-2,67 (m, 8H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,99-4,0 (m, 2H), 7,0-7,27 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,92 %; Masa (M+1): 509,5.

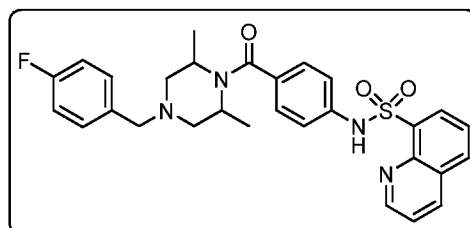
N-(4-(4-(ciclohexilmetil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto

198):



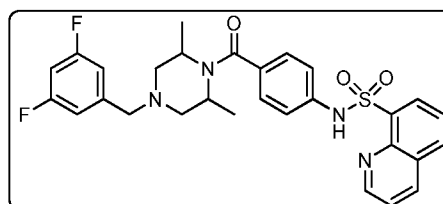
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,9-1,0 (m, 2H), 1,1-1,4 (m, 11H), 1,45-1,5 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 5H), 1,8-2,1 (m, 4H), 2,2-2,7 (m, 2H), 3,99-4,0 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,55-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,53 %; Masa (M+1): 521,60.

N-(4-(4-(4-fluorobencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 196):



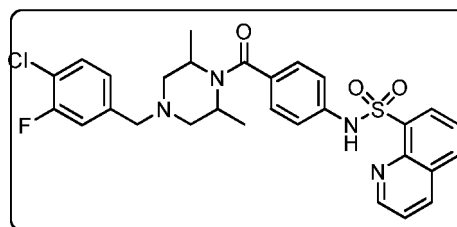
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,1-0,15 (m, 2H), 1,0-1,4 (d, 6H), 1,99-2,3 (m, 2H), 2,4-2,8 (m, 2H), 3,3-3,6 (s, 2H), 4,19-4,2 (m, 1H), 6,9-7,2 (m, 6H), 7,23-7,4 (m, 2H), 7,55-7,7 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,02 %; Masa (M+1): 533,55.

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 194):



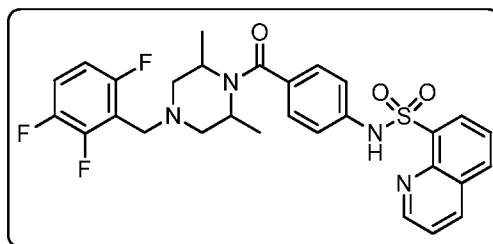
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 6H), 1,3 (m, 2H), 2,0-2,4 (m, 2H), 2,4-2,6 (s, 2H), 3,2-3,6 (s, 2H), 7,0-7,5 (m, 7H), 7,61-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,34 %; Masa (M+1): 551,55.

N-(4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 197):



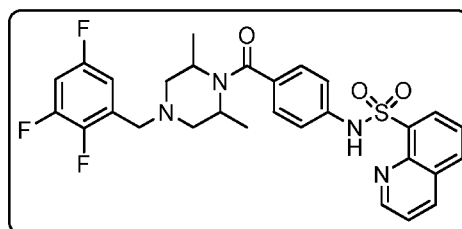
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,4 (d, 6H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,9-4,0 (m, 2H), 7,23-7,4 (m, 6H), 7,55-7,8 (m, 3H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,27 %; Masa (M+1): 567,50.

N-(4-(2,6-dimetil-4-(2,3,6-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 199):



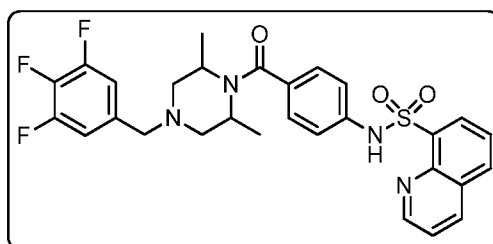
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,2 (d, 6H), 1,1-1,4 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,55-7,8 (m, 3H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,82 %; Masa (M+1): 569,55.

N-(4-(2,6-dimetil-4-(2,3,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 200):



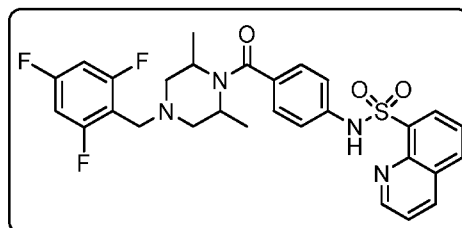
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,2 (d, 6H), 1,25-1,4 (m, 4H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,92 %; Masa (M+1): 569,55.

N-(4-(2,6-dimetil-4-(3,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 201):



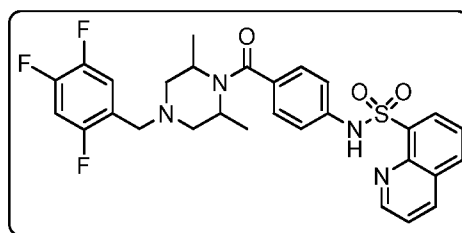
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,2 (d, 6H), 1,3-1,4 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,4-2,6 (m, 1H), 3,6 (s, 2H), 3,99-4,0 (m, 1H), 7,0-7,4 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,13 %; Masa (M+1): 569,5.

N-(4-(2,6-dimetil-4-(2,4,6-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 202):



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,2 (d, 6H), 1,3-1,4 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,99-4,0 (m, 2H), 7,0-7,27 (m, 6H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,21 %; Masa (M+1): 569,6.

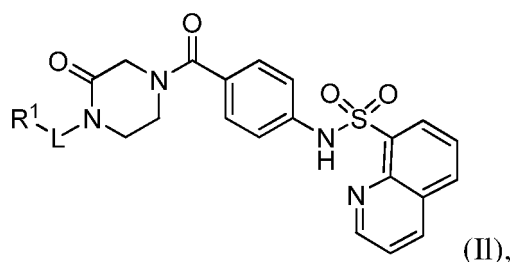
N-(4-(2,6-dimetil-4-(2,4,5-trifluorobencil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 203):



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0-1,4 (d, 6H), 2,0-2,2 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,99-4,0 (m, 2H), 7,0-7,27 (m, 6H), 7,4-7,8 (m, 4H), 8,3-8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 98,34 %; Masa ($M+1$): 569,5.

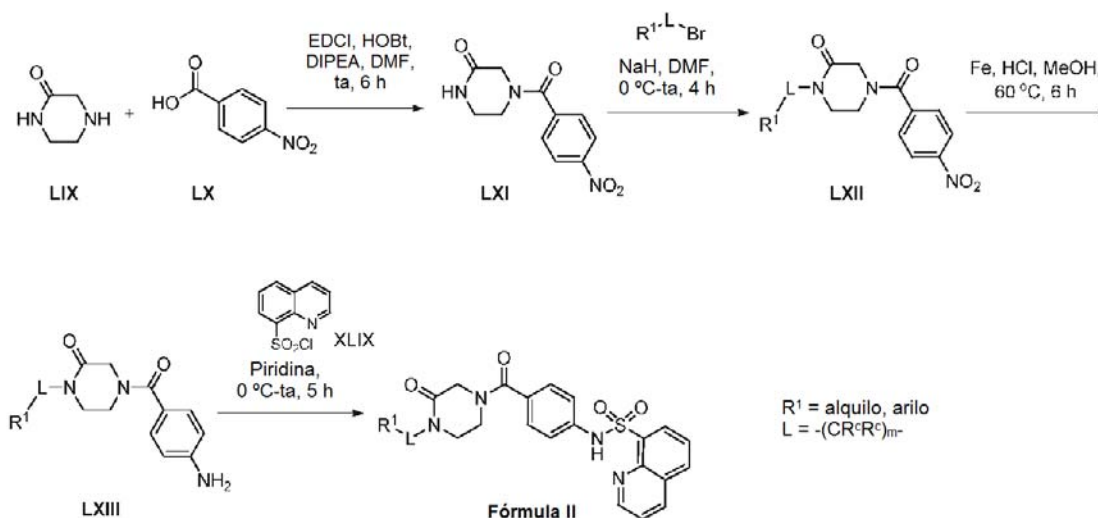
5

Ejemplo 10: Preparación de Compuestos de Fórmula II:



10 en la que R^1 es alquilo o arilo; y L es $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_m-$.

Esquema 10:



15

Síntesis de 4-(4-nitrobenzoyl)piperazin-2-ona (LXI). Se añadieron EDCI (0,394 gm, 2,05 mmol) y HOBT (0,276 gm, 2,05 mmol) a una solución agitada del ácido 4-nitrobenzoico (LX, 0,253 gm, 2,05 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (1,14 ml, 6,15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 2-piperazinona (LIX, 2,05 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, acetato de etilo:hexano, 4:6) para proporcionar el producto puro LXI (0,3 gm, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

20

25

30

Síntesis del intermedio LXII. Una solución de 4-(4-nitrobenzoyl)piperazin-2-ona (LXI) (0,1 gm, 0,4 mmol) en DMF anhidra se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (0,02 gm, 0,48 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se añadió al bromuro de alquilo adecuado ($R^1\text{-L-Br}$) (0,4 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), se diluyó con éter dietílico (100 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto

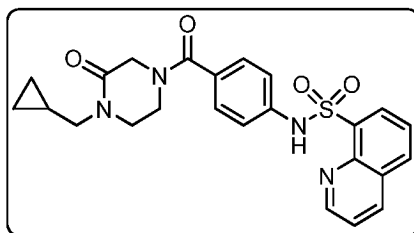
se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, 60:120; acetato de etilo:hexano, 3:7) para proporcionar el producto LXII con un rendimiento del 65-72 %.

Síntesis del intermedio LXIII. A una solución del compuesto LXII (0,77 mmol) en 15 ml de metanol, se añadieron polvo de hierro (0,215 gm, 3,85 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml). Después, la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 6 h. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, el residuo se añadió a 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar la amina LXIII con un rendimiento del 60-70 %.

Síntesis de compuestos de Fórmula II. A una solución agitada de la amina LXIII (0,26 mmol) en 5 ml de una mezcla 1:1 de piridina y diclorometano a 0 °C se añadió sulfonylcloruro de 8-quinolina (XLIX; 0,066 gm, 0,29 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 6 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con HCl diluido (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (Gel de Sílice, 60-120; MeOH al 2 %-DCM) para proporcionar el producto puro en forma de un sólido de color blanquecino con rendimientos del 55-60 %.

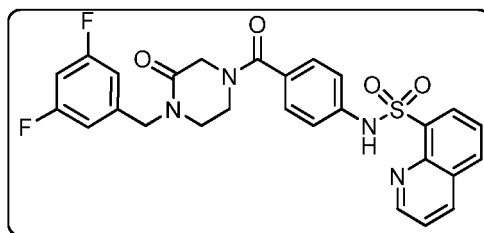
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos anteriores usando el bromuro de alquilo adecuado.

N-(4-(4-(ciclopropilmetil)-3-oxopiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 215):



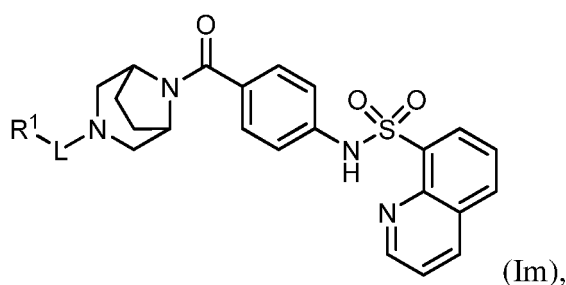
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,2-0,4 (m, 2H), 0,45-0,8 (m, 2H), 1,0 (m, 1H), 2,6-2,8 (s, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 3,5-4,0 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 8,79-8,8 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 94,48 %; Masa (M+1): 465,2.

N-(4-(4-(3,5-difluorobencil)-3-oxopiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 216):



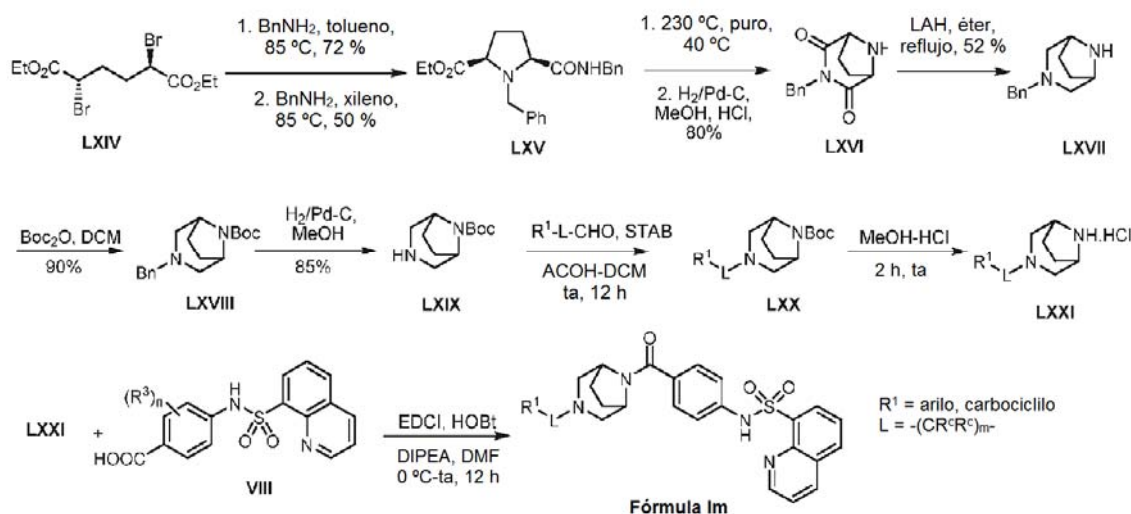
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,2-4,0 (m, 6H), 4,5 (s, 2H), 7,0-7,4 (m, 7H), 7,4-7,6 (m, 2H), 8,0-8,4 (m, 3H), 8,79-8,8 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,06 %; Masa (M+1): 537,45.

Ejemplo 11: Preparación de un Compuesto de Fórmula Im:



en la que R¹ es arilo o carbociclilo; y L es -(CR^cR^c)_m-.

Esquema 11



5 Síntesis de 1-bencil-5-(bencilcarbamoyl)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,5S)-etilo (LXV). A una solución agitada de meso-2,5-dibromoadiopato de dietilo (LXIV, 0,00069 mol, 250 mg) en tolueno (5 ml) se añadió bencilamina (0,0021 mol, 0,234 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción (comprobada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió y el sólido formado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dejar el producto en forma de un líquido de color amarillo pálido. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 2:8) para proporcionar pirrolidin-2,5-carboxilato de dietilo con un rendimiento del 72 %.

10 A una solución agitada de pirrolidin-2,5-carboxilato de dietilo (0,000327 mol, 100 mg) en xileno (5 ml) se añadió bencilamina (0,000327 mol, 0,035 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 18 h. Después de la finalización de la reacción (comprobada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para dejar el producto en forma de un líquido de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 4:6) para proporcionar el producto LXV con un rendimiento del 50 %.

20 Síntesis de 3-bencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-2,4-diona (LXVI). Se calentó 1-bencil-5-(bencilcarbamoyl)pirrolidin-2-carboxilato de etilo (LXV, 0,00122 mol, 450 mg) con agitación a 210-220 °C durante 3 h a presión atmosférica y el alcohol etílico formado se recogió. Después de la finalización de la reacción (comprobada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 2:8) para proporcionar la 3,8-dibencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-2,4-diona con un rendimiento del 40-45 %.

25 Una solución agitada de 3,8-dibencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,00025 mol, 80 mg) en MeOH (2 ml) que contenía unas pocas gotas de HCl se hidrogenó con Pd al 10 %-C (8 mg) durante 4 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (comprobada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 6:4) para proporcionar la 3-bencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-2,4-diona (LXVI) con un rendimiento del 80 %.

35 Síntesis de 3-bencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano (LXVII). Una solución de 3-bencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-2,4-diona LXVI (0,00108 mol, 250 mg) en éter seco (2 ml) se añadió a una suspensión agitada de LiAlH₄ (122 mg, 0,00315 mol) en éter seco (8 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. El baño de reacción se dejó volver a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 30 h. Después de la finalización de la reacción (comprobada por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada y después se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; EA-Hexano, 1:1) para proporcionar el producto LXVII con un rendimiento del 52 %.

45 Síntesis de 3-bencil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *tert*-butilo (LXVIII). A una solución agitada del compuesto LXVII (0,00108 mol, 220 mg) en DCM (10 ml) se añadió Boc₂O (0,00108 mol, 237 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto LXVIII, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (LXIX). Una solución agitada del compuesto LXVIII (0,00028 mol, 85 mg) en MeOH (5 ml) se hidrogenó con Pd al 10 %-C (15 mg) durante 4 h a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción (comprobada por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120; MeOH-DCM, 1:9) para proporcionar el Compuesto LXIX con un rendimiento del 85 %.

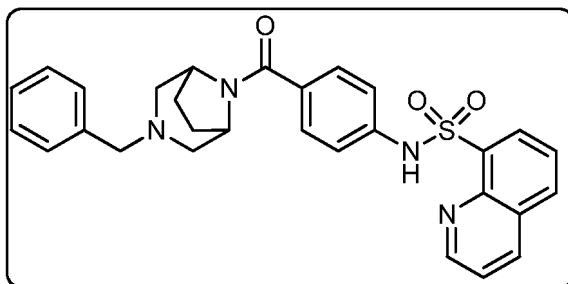
Síntesis del intermedio LXX. A una solución de la amina LXIX (0,00023 mol) y el aldehído adecuado (0,00023 mol) en DCM (5 ml), se añadió ácido acético (0,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Después, se añadió STAB (0,100 gm, 0,00047 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse 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; EtOAc-Hexano, 2:8) para proporcionar el producto LXX con un rendimiento del 70-75 %.

Síntesis del intermedio LXXI. A una solución de MeOH·HCl (5 ml), se añadió la amina protegida con Boc LX (1,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 LXXI en forma de la base libre (rendimiento del 94,30 %).

Síntesis de compuestos de Fórmula Im. A una solución agitada del ácido VIII (0,00021 mol, 1 equiv.) en DMF (5 ml), se añadieron EDCI (0,048 g, 0,00024 mol, 1,1 equiv.), HOBt (0,038 g, 0,00024 mol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,15 ml, 0,00078 mol, 2,5 equiv.) a 0 °C y se agitaron durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de la amina LXXI (0,00021 mol, 1 equiv.) a 0 °C y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar el compuesto con un rendimiento del 49-55 %.

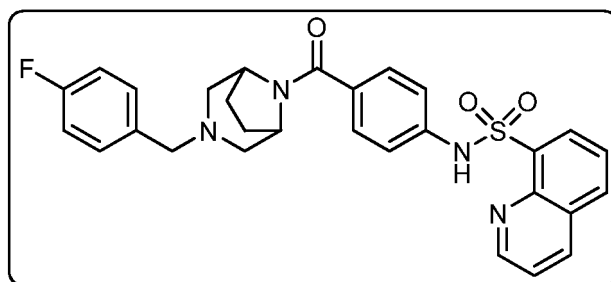
El método descrito anteriormente se usó para preparar los siguientes compuestos usando el aldehído adecuado (R¹-L-CHO) y el ácido adecuado VIII.

1-bencil-5-(bencilcarbamoyl)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,5S)-etilo (Compuesto 213):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,6-1,9 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,9 (s, 1H), 4,6 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 91,41 %; Masa (M+1): 513,33.

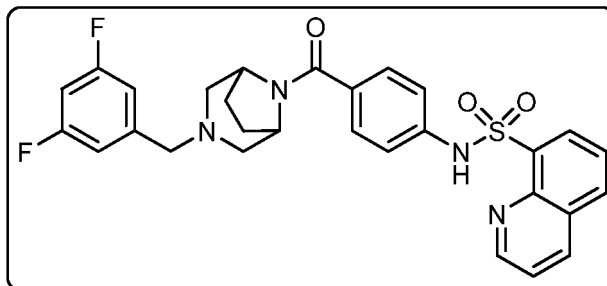
N-(4-(3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 226):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,6-1,9 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,9 (s, 1H), 4,7 (s, 1H),

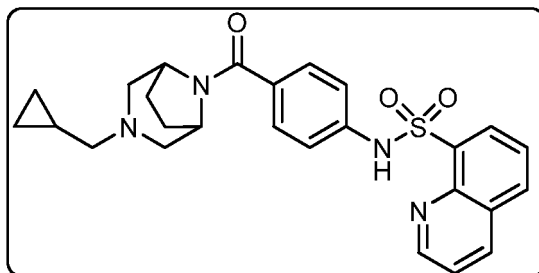
6,9-7,1 (m, 4H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 96,11 %; Masa (M+1): 531,25.

N-(4-(3-(3,5-difluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 227):



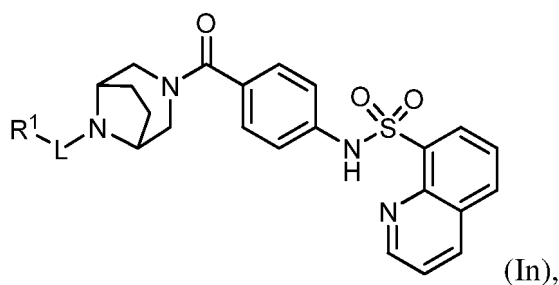
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,6-1,9 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,9 (s, 1H), 4,7 (s, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,9-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 94,31 %; Masa (M+1): 549,23.

N-(4-(3-(ciclopropilmetil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 228):



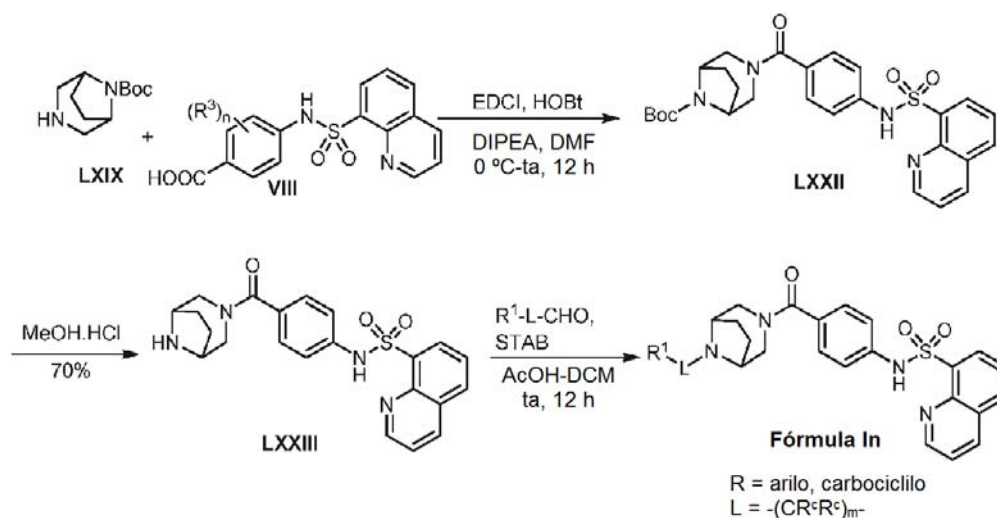
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,2-0,3 (m, 2H), 0,4-0,5 (m, 2H), 0,8-0,9 (m, 1H), 1,6-1,9 (m, 4H), 2,1-2,4 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,9 (s, 1H), 4,7 (s, 1H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,28 %; Masa (M+1): 477,41.

Ejemplo 12. Preparación de Compuestos de Fórmula In:



en la que R¹ es arilo o carbociclilo; y L es -(CR^cR^c)_m-.

Esquema 12



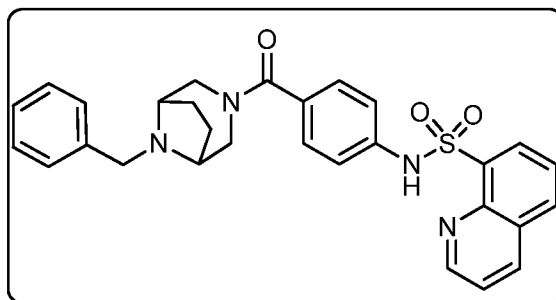
Síntesis de 3-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (LXXII). A una solución agitada del ácido VIII (0,001179 mol, 1 equiv.) en DMF (5 ml), se añadieron EDCI (0,248 g, 0,00129 mol, 1,1 equiv.), HOBT (0,198 g, 0,00129 mol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,30 g, 0,00235 mol, 2 equiv.) a 0 °C y se agitaron durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de la amina LXIX del Ejemplo 11 (0,00117 mol, 1 equiv.) a 0 °C y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar LXXII con un rendimiento del 57 %.

Síntesis de *N*-(4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (LXXIII). A una solución de MeOH·HCl (5 ml), se añadió la amina protegida con Boc LXXII (1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 LXXIII en forma de la base libre (rendimiento del 92 %).

Síntesis de compuestos de Fórmula In. A una solución de la amina LXXIII (0,118 mmol) y el aldehído adecuado (0,118 mmol) en DCM (5 ml), se añadió ácido acético (0,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Después, se añadió STAB (0,050 gm, 0,236 mol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse 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; EtOAc-Hexano, 2:1) para proporcionar el producto con un rendimiento del 25-45 %.

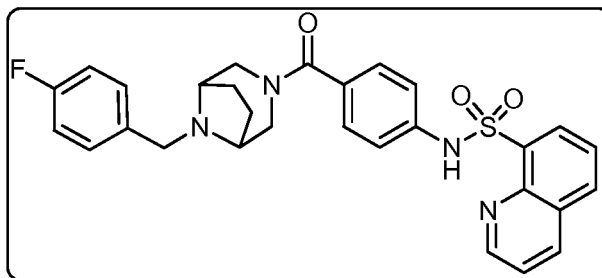
Los siguientes compuestos se prepararon por el método descrito anteriormente usando el aldehído adecuado (R¹-L-CHO) y el ácido adecuado VIII.

N-(4-(3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 220):



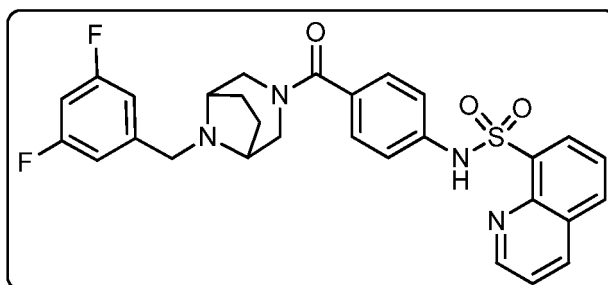
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,7 (s a, 1H), 1,9 (s a, 2H), 3,0 (s a, 2H), 3,2 (s a, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,85 %; Masa (M+1): 512,62.

N-(4-(3-(4-fluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 219):



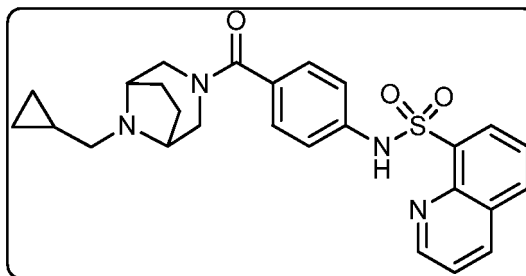
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,7 (s a, 1H), 1,9 (s a, 2H), 3,0 (s a, 2H), 3,2 (s a, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 6,9-7,2 (m, 5H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,07 %; Masa ($\text{M}+1$): 530,62.

N-(4-(8-(3,5-difluorobencil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 218):



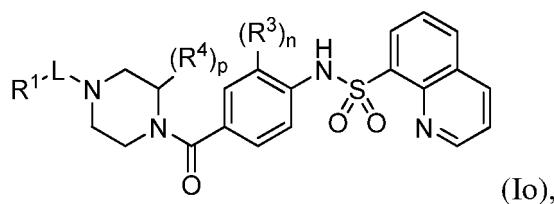
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,7 (s a, 1H), 1,9 (s a, 2H), 3,0 (s a, 2H), 3,2 (s a, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,8 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,5 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 94,61 %; Masa ($\text{M}+1$): 548,60.

N-(4-(8-(ciclopropilmetil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 221):



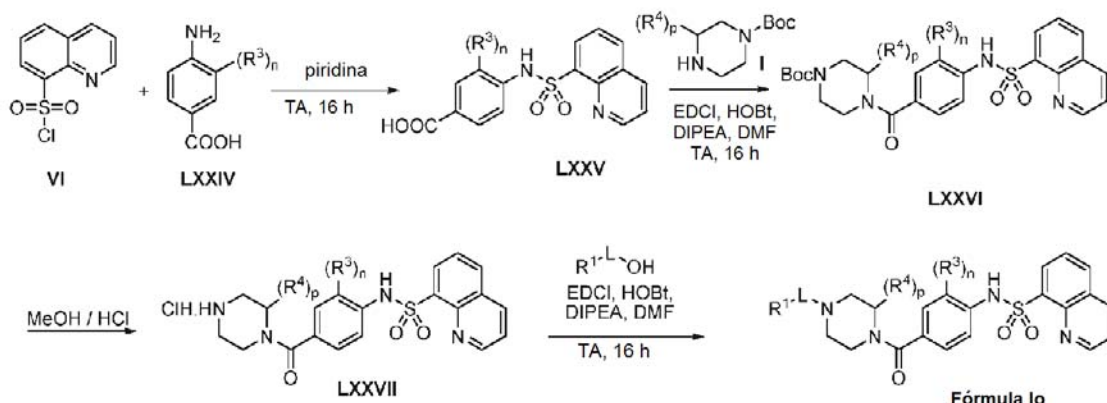
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,2-0,3 (m, 2H), 0,4-0,5 (m, 2H), 0,8-0,9 (m, 1H), 1,6-1,9 (m, 4H), 2,1-2,3 (m, 2H), 3,0 (d, 1H), 3,2-3,5 (m, 4H), 4,4 (d, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1 (d, 1H); Pureza HPLC: 99,37 %; Masa ($\text{M}+1$): 477,59.

Ejemplo 13. Preparación de Compuestos de Fórmula Io:



en la que R^1 es arilo, carbocicilo, heterocicilo o heteroarilo; R^3 es OCF_3 u OCH_3 ; R^4 es alquilo; L es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-(\text{CR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{C}})-\text{C}(\text{O})-$; n es 0 o 1; y p es 0 o 1.

Esquema 13:



Síntesis del intermedio LXXV. A una solución agitada de la amina sustituida LXXIV (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 quinolin-8-sulfonylo VI (8,94 gm, 39,4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. Las trazas de piridina se retiraron mediante codestilación con tolueno. Se añadió éter dietílico al residuo resultante y el producto sólido se retiró por filtración y se secó al aire. El producto en bruto resultante (74 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

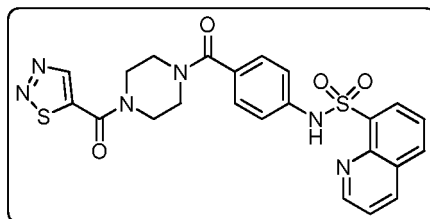
Síntesis del intermedio LXXVI. A una solución agitada del ácido LXXV (0,000315 moles) en DMF (5 ml), se añadieron EDCI (0,066 g, 0,000346 moles), HOBT (0,047 g, 0,000346 moles) y DIPEA (0,13 ml, 0,00078 moles) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de la amina I (0,000315 moles) a 0 °C y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar LXXVI con un rendimiento del 65-70 %.

Síntesis del intermedio LXXVII. A una solución de MeOH·HCl (10 ml), se añadió la amina protegida con Boc LXXVI (4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 LXXVII con un rendimiento del 92 %.

Procedimiento general para las Síntesis de los Compuestos de Fórmula 10. A una solución agitada de ácido de arilo/heteroarilo (0,000315 moles) en DMF (5 ml), se añadieron EDCI (0,066 g, 0,000346 moles), HOBT (0,047 g, 0,000346 moles) y DIPEA (0,13 ml, 0,00078 moles) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de la amina LXXVII (0,000315 moles) a 0 °C y después la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, MeOH-DCM, 2:8) para dar un compuesto de Fórmula 10 con un rendimiento del 35-50 %.

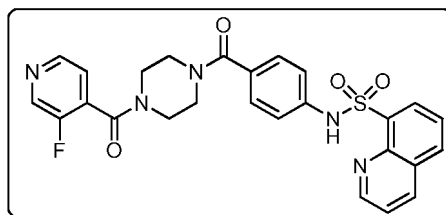
Los siguientes compuestos de Fórmula 10 se prepararon por el método descrito anteriormente usando el ácido adecuado (R¹-C(O)OH) y la amina protegida con Boc I.

N-(4-(4-(1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (VI-1) Compuesto 313:



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,5 (m, 8H), 7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,8 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,55 %; Masa (M+1): 509,2.

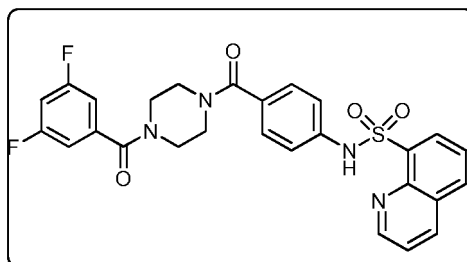
N-(4-(4-(3-fluoroisonicotinoil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 317):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 4H), 7,3 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (m, 3H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,06 %; Masa (M+1): 520,30.

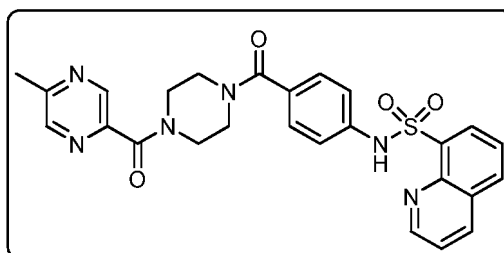
5

N-(4-(4-(3,5-difluorobenzoyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 342):



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,0-3,8 (m, 8H), 6,9-7,3 (m, 6H), 7,6 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,30 %; Masa (M+1): 537,4.

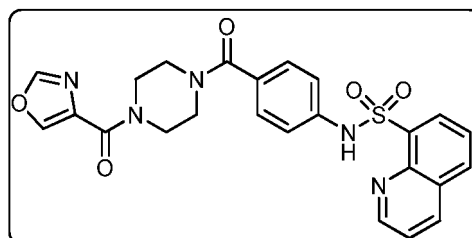
N-(4-(4-(5-metilpirazin-2-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 346):



15

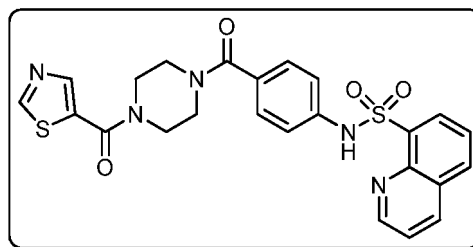
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,6 (s, 3H), 3,2-3,9 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 3H), 8,6 (s, 1H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,74 %; Masa (M+1): 517,2.

20 N-(4-(4-(oxazol-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 347):



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,9 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,3-8,5 (m, 4H), 9,0 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 95,63 %; Masa (M+1): 492,15.

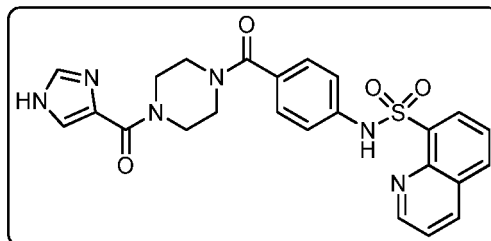
N-(4-(4-(tiazol-5-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 348):



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,9 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,14 %; Masa ($\text{M}+1$): 508,2.

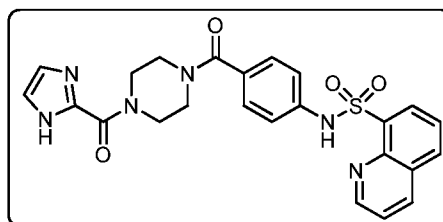
5

N-(4-(4-(1H-imidazol-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 354):



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,9 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,40 %; Masa ($\text{M}+1$): 491,2.

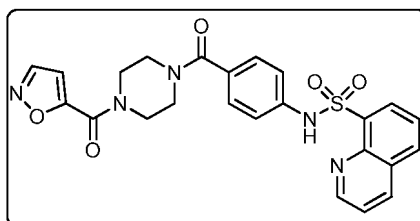
N-(4-(4-(1H-imidazol-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 354):



15

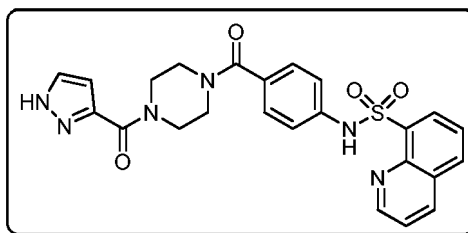
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,7 (m, 6H), 4,3-4,8 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 2H), 10,3 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,22 %; Masa ($\text{M}+1$): 491,2.

20 N-(4-(4-(isoxazol-5-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 365):



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,8 (m, 8H), 6,8-7,3 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,30 %; Masa ($\text{M}+1$): 492,2.

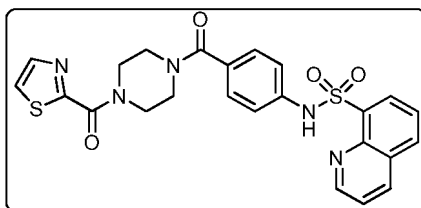
N-(4-(4-(1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 350):



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2-3,9 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,97 %; Masa ($\text{M}+1$): 491,2.

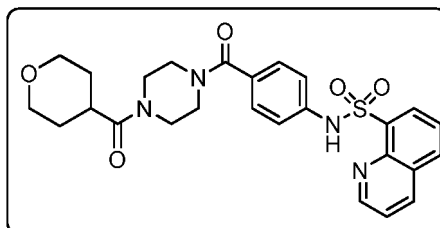
5

N-(4-(4-(thiazol-2-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 371):



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,4-3,8 (m, 8H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,1-8,4 (m, 4H), 8,6 (m, 1H), 8,9 (m, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,89 %; Masa ($\text{M}+1$): 508,30.

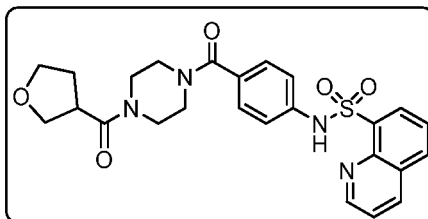
N-(4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 417):



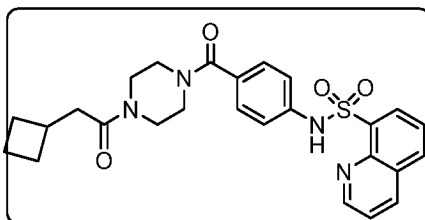
15

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,2-1,6 (m, 8H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,4-3,7 (m, 4H), 3,75-3,8 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,56-7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,0-9,2 (m, 1H), 10,45 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,68 %; Masa ($\text{M} + \text{Na}$): 531,2.

20 N-(4-(4-(tetrahydrofuran-3-carbonyl)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 418):



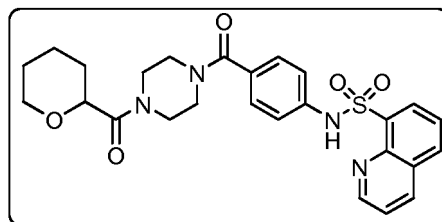
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,95-2,2 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 8H), 3,65-3,8 (m, 5H), 7,0-7,5 (m, 4H), 7,56-7,8 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,5 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,65 %; Masa ($\text{M}+1$): 495,2. N-(4-(4-(2-ciclobutilacetil)piperazin-1-carbonyl)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 419):



30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,6-2,1 (m, 6H), 2,2-2,8 (m, 7H), 3,2-3,8 (m, 4H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,2-

8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,52 %; Masa (M+1): 465,2.

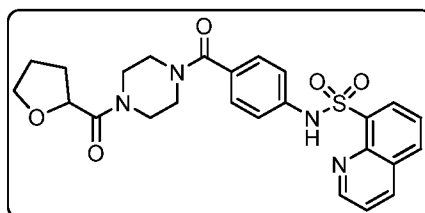
N-(4-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 430):



5

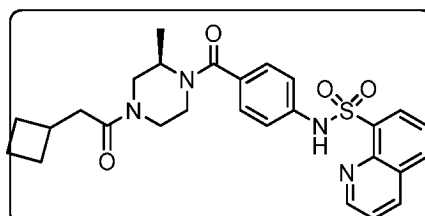
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2-1,6 (m, 5H), 1,6-1,8 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 3H), 3,4-3,6 (m, 6H), 3,8-4,2 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,5 (s, 1H); Pureza HPLC: 97,96 %; Masa (M+1): 509,2.

10 N-(4-(4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 443):



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2-1,4 (m, 3H), 1,6-2,1 (m, 4H), 2,9-3,3 (m, 6H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,0-7,25 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,2-8,6 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,5 (s a, 1H); Pureza HPLC: 97,44 %; Masa (M+1): 484,25.

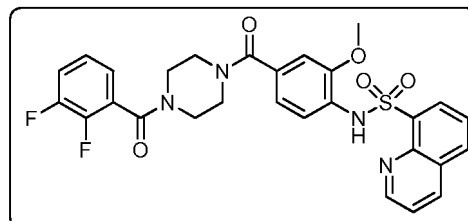
(R)-N-(4-(4-(2-ciclobutilacetil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 206):



20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,6-2,1 (m, 8H), 2,2-2,8 (m, 5H), 4,0-4,1 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,7 (m, 2H), 8,2-8,4 (m, 3H), 9,1-9,2 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,13 %; Masa (M+1): 479,15.

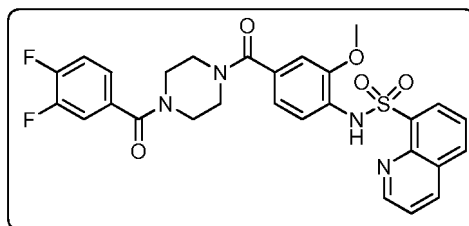
25 N-(4-(4-(2,3-difluorobenzoyl)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 318):



30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,3 (s, 3H), 3,2-3,8 (m, 8H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,96 %; Masa (M+1): 567,30.

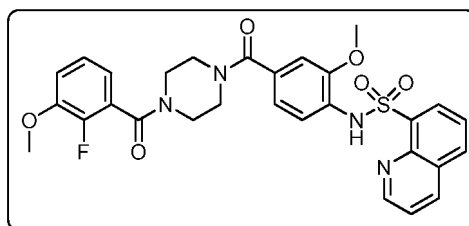
N-(4-(4-(3,4-difluorobenzoyl)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 319):



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,4 (s, 3H), 3,5-3,8 (m, 8H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,87 %; Masa (M+1): 567,30.

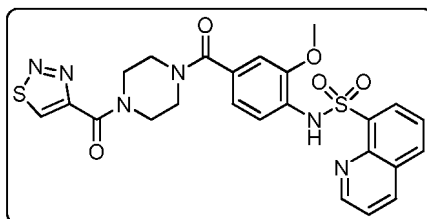
5

N-(4-(4-(2-fluoro-3-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 320):



10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,2 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 8H), 6,8-7,0 (m, 5H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 95,65 %; Masa (M+1): 579,40.

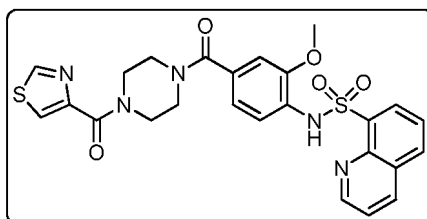
N-(4-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-metoxifenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 321):



15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,4 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 8H), 6,8 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H), 9,2 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,30 %; Masa (M+1): 539,25.

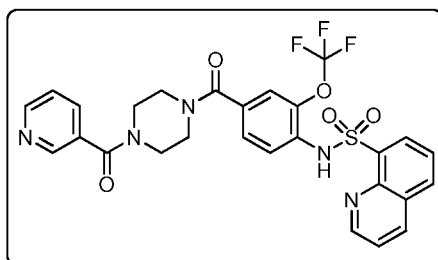
20 N-(2-metoxi-4-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 322):



25

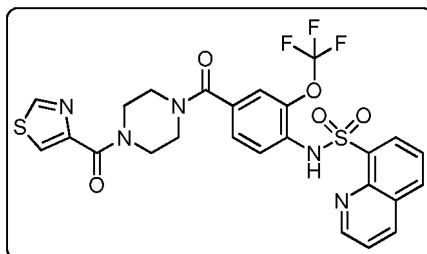
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,4 (s, 3H), 3,6-3,8 (m, 8H), 6,8 (m, 2H), 7,6 (m, 4H), 8,0 (m, 2H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,7 (m, 1H), 8,9 (s, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96,49 %; Masa (M+1): 538,10.

N-(4-(4-(nicotinoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 323):



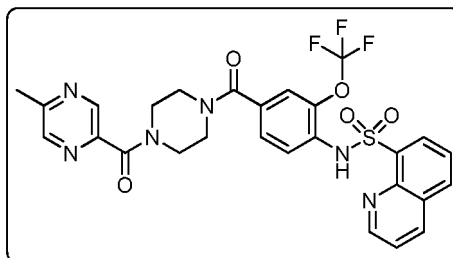
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,4-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,38 %; Masa (M+1): 586,27.

- 5 N-(4-(4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 324):



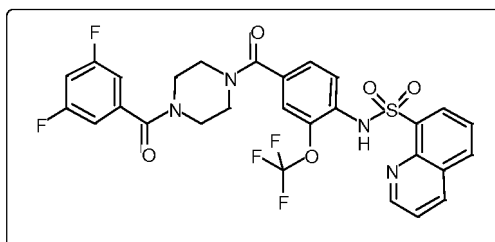
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,4-3,8 (m, 8H), 7,2 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 8,0 (m, 3H), 8,4 (m, 2H), 8,8 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,30 %; Masa (M+1): 592,15.

N-(4-(4-(5-metilpirazin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil)-2-trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 325):



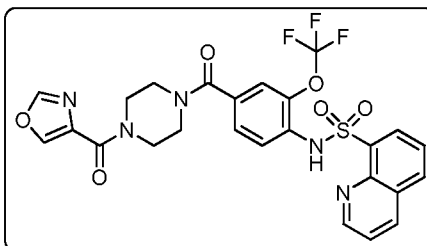
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,6 (s, 3H), 3,5-3,8 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,4 (m, 3H), 8,9 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,67 %; Masa (M+1): 601,30.

- 20 N-(4-(4-(3,5-difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 326):



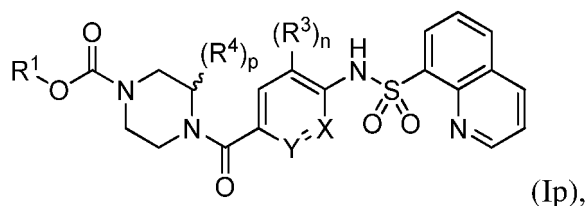
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,3-3,8 (m, 8H), 6,9 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,48 %; Masa (M+1): 621,25

N-(4-(4-(3,5-dimetilbenzoil)piperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometoxi)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 327):



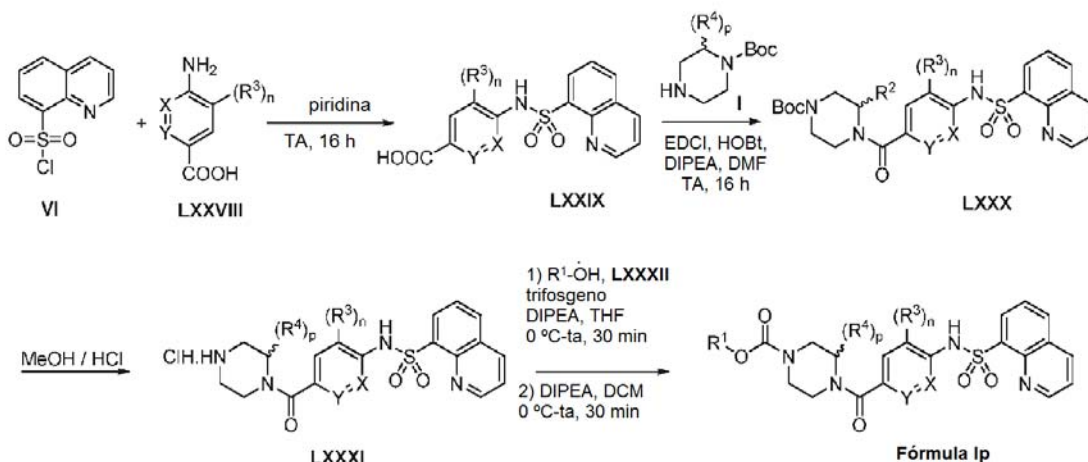
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,5-4,2 (m, 8H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 9,1 (m, 2H); Pureza HPLC: 96,80 %; Masa (M+1): 576,25.

Ejemplo 14. Preparación de Compuestos de Fórmula Ip:



- 5 en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; R³ es OCH₃ u OCF₃; R⁴ es alquilo; X e Y se seleccionan independientemente entre CH y N; p es 0 o 1; y n es 0 o 1.

Esquema 14



Síntesis del intermedio LXXIX. A una solución agitada de la amina adecuadamente sustituida LXXVIII (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 quinolin-8-sulfonyl VI (8,94 gm, 39,4 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida. Las trazas de piridina se retiraron mediante codestilación con tolueno. Se añadió éter dietílico al residuo resultante y el producto sólido se retiró por filtración y se secó al aire. El producto en bruto resultante LXXIX (74 %) se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del intermedio LXXX. A una solución agitada del ácido LXXIX (0,000315 moles) en DMF (5 ml), se añadieron EDCI (0,066 g, 0,000346 moles), HOBT (0,047 g, 0,000346 moles) y DIPEA (0,13 ml, 0,00078 moles) a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de la amina I (0,000315 moles) a 0 °C y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de completarse la reacción, se añadió agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, acetato de etilo al 70 % en hexano) para dar LXXX con un rendimiento del 45-55 %.

Síntesis del intermedio LXXXI. A una solución de MeOH·HCl (12 ml), se añadió la amina protegida con Boc LXXX (4,03 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, el disolvente se retiró 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 LXXXI con un rendimiento del 94 %.

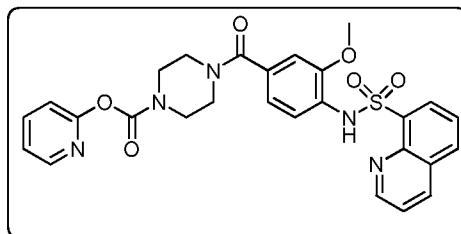
Procedimiento general para las Síntesis de los Compuestos de Fórmula Ip. A una solución agitada de trifosgeno (1,7 g, 57 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió el alcohol LXXXII (39 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió lentamente DIPEA (2,5 ml, 0,014 moles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dejar el clorofomato en bruto, que se usó para la siguiente etapa.

A una solución agitada de la amina IX (24,3 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml, 0,007 moles) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. El clorofomato en bruto (29,2 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó adicionalmente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, malla 60-120, MeOH-

DCM, 1: 9) para dar un compuesto de Fórmula Ip con un rendimiento del 50-60 %.

Los siguientes compuestos de Fórmula Ip se prepararon por el método descrito anteriormente usando el ácido adecuado LXXVIII, el alcohol adecuado LXXXII y la amina protegida con Boc adecuada I.

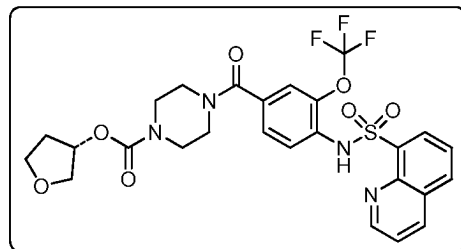
5 4-(3-Metoxi-4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de piridin-2-ilo (XI-3) (Compuesto 315):



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,4-3,7 (m, 8H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,17 %; Masa (M+1): 548,20.

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)-3-(trifluorometoxi)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de (S)-tetrahydrofuran-3-ilo (Compuesto 343):

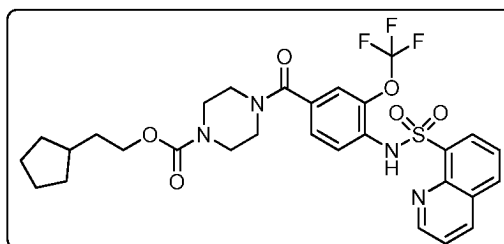
15



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,2 (m, 2H), 3,2-3,7 (m, 4H), 3,9 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 98,45 %; Masa (M+1): 595,3.

20

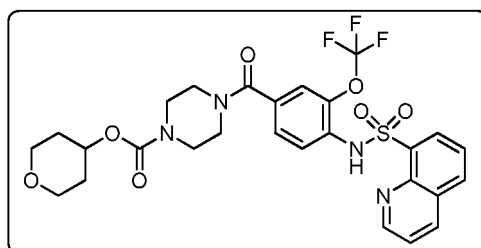
4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)-3-(trifluorometoxi)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de 2-ciclopentiletilo (Compuesto 312):



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (m, 6H), 1,7 (m, 6H), 3,2-3,5 (m, 8H), 4,6 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,0 (s a, 1H); Pureza HPLC: 99,18 %; Masa (M+1): 621,4.

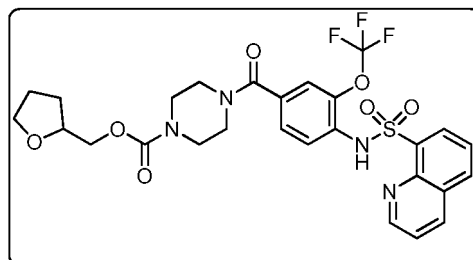
4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)-3-(trifluorometoxi)benzoyl)piperazin-1-carboxilato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (Compuesto 314):

30



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,6 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 10H), 3,9 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,45 %; Masa (M+1): 609,4.

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)-3-(trifluorometoxi)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (tetrahidrofuran-2-il)metilo (Compuesto 316):

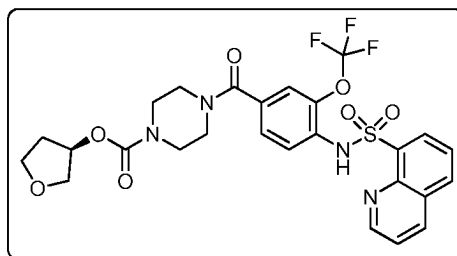


5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,6 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 3H), 3,4-3,7 (m, 8H), 3,8 (m, 2H), 4,2 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 96 %; Masa ($M+1$): 609,30.

10

4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)-3-(trifluorometoxi)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-tetrahidrofuran-3-ilo (Compuesto 311):

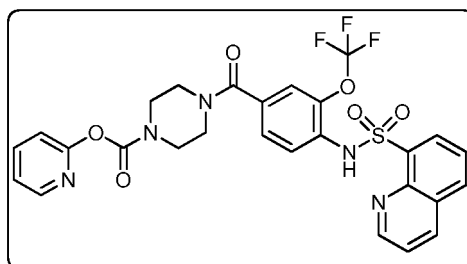


15

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,2 (m, 2H), 3,2-3,7 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 5,2 (m, 1H), 7,2 (m, 2), 7,8 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 8,4 (m, 2H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,63 %; Masa ($M+1$): 595,35.

20

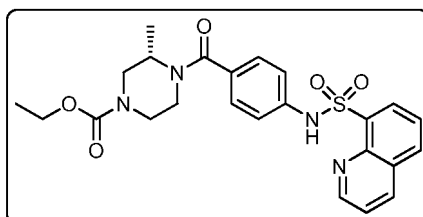
4-(4-(Quinolin-8-sulfonamido)-3-(trifluorometoxi) benzoil)piperazin-1-carboxilato de piridin-2-ilo (Compuesto 344):



25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,0-3,8 (m, 8H), 7,0 (m, 6H), 7,6 (m, 2H), 7,7-7,9 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 94,84 %; Masa ($M+1$): 601,0.

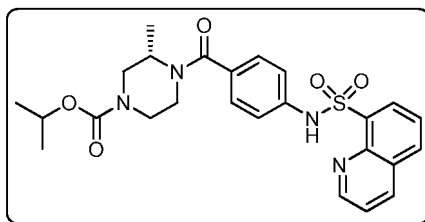
3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-etilo (Compuesto 107):



30

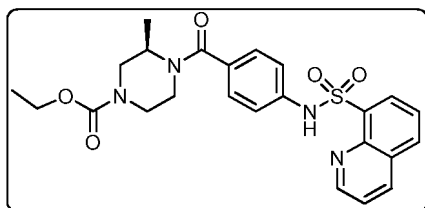
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (t, 3H), 1,6 (c, 2H), 3,0-3,4 (m, 3H), 3,8-4,2 (m, 4H), 5,0 (m, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,05 %; Masa ($M+1$): 483,2.

3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-isopropilo (Compuesto 108):



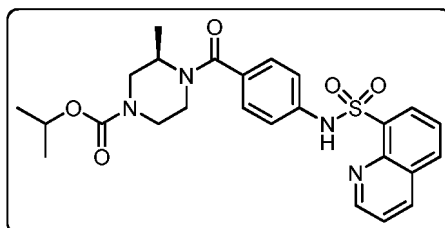
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (d, 6H), 1,4 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,8-4,2 (m, 4H), 5,0 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,77 %; Masa (M+1): 497,3.

3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-etilo (Compuesto 109):



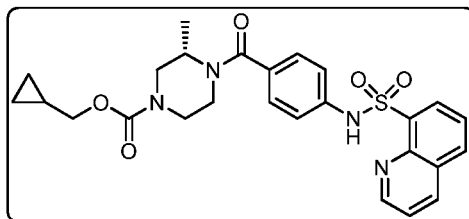
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (t, 2H), 1,4 (c, 2H), 2,2 (d, 3H), 3,4-3,8 (m, 7H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,1 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 8,6 (m, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,23 %; Masa (M+1): 483,20.

15 3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-isopropilo (Compuesto 110):



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,2 (d, 9H), 1,25 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,8-4,2 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,55-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,23 %; Masa (M+1): 497,40.

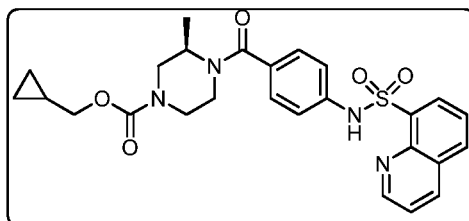
3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-ciclopropilmetilo (Compuesto 111):



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,1 (m, 1H), 0,2 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 1,2 (s, 3H), 2,6-3,2 (m, 4H), 2,8-3,0 (m, 3H), 3,8-4,2 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,55-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (d, 2H), 8,5 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,02 %; Masa (M+1): 509,3.

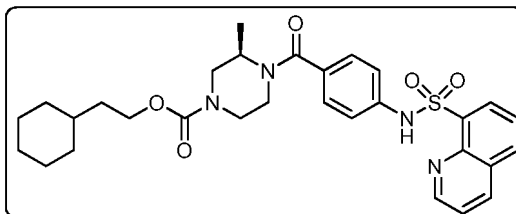
3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-ciclopropilmetilo (Compuesto 112):

30



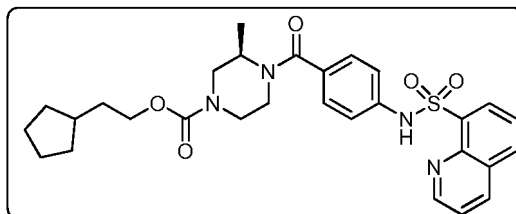
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,3 (m, 2H), 0,5 (m, 2H), 1,2 (d, 3H), 1,3 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 4H), 3,8-4,2 (m, 5H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,55-7,6 (m, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 92,31 %; Masa (M+1): 509,3.

5 3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-2-ciclohexiletilo (Compuesto 121):



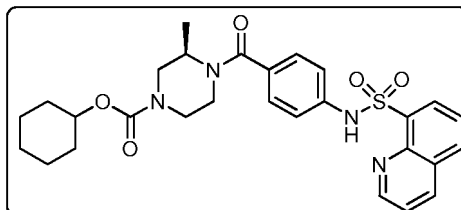
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,85 (m, 2H), 1,15-1,2 (m, 10H), 1,4-1,56 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 1H), 1,8 (d, 3H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,8-4,2 (m, 2H), 7,19-7,3 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,73 %; Masa (M+1): 565,25.

15 3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-2-ciclopentiletilo (Compuesto 122):



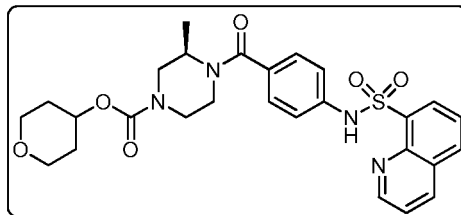
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2-1,4 (m, 10H), 1,4-1,56 (m, 5H), 2,0 (m, 1H), 2,7-3,2 (m, 3H), 3,8-4,2 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,96 %; Masa (M+1): 551,23.

20 3-Metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (R)-ciclohexilo (Compuesto 123):



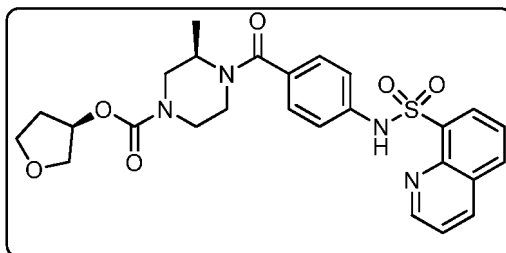
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,23-1,4 (m, 8H), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 3H), 3,8-4,2 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,72 %; Masa (M+1): 537,50.

30 (R)-Tetrahidro-2H-piran-4-il-3-metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 124):



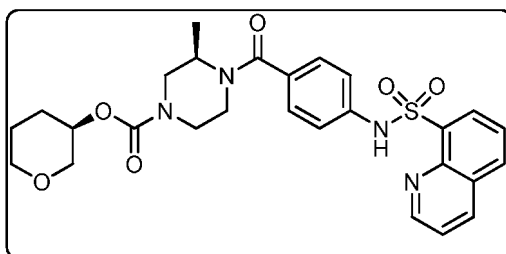
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,89-2,0 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 4H), 3,8-4,85 (m, 6H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,83 %; Masa (M+1): 539,30.

(R)-((R)-tetrahydrofuran-3-il)3-metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 126):



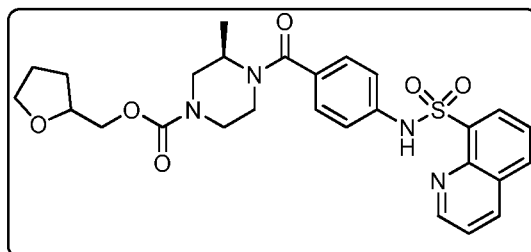
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,8-2,2 (m, 2H), 2,7-3,2 (m, 3H), 3,6-4,0 (m, 6H), 5,17 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,45 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,52 %; Masa (M+1): 525,45.

(R)-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-yl)3-metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 127)(R):



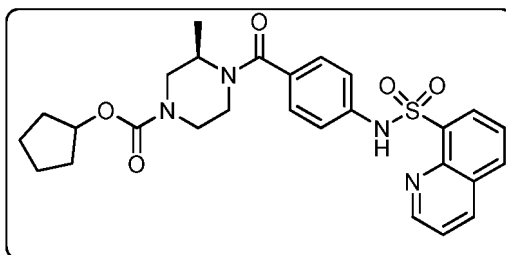
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0 (d, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,75-1,78 (m, 3H), 2,85-2,9 (m, 3H), 3,41-3,79 (m, 6H), 3,89-3,9 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,5 (d, 1H), 9,1 (m, 1H), 10,45 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,67 %; Masa (M+1): 539,1.

(3R)-(Tetrahydrofuran-2-yl)metil3-metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 128):



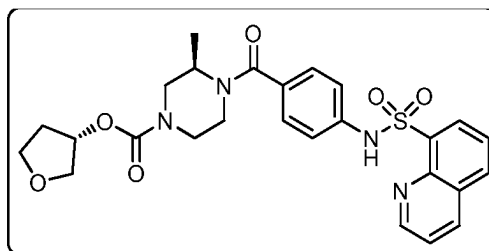
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0 (d, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,57-2,0 (m, 3H), 2,8-3,1 (m, 3H), 3,6-4,1 (m, 9H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,45 (s, 1H); Pureza HPLC: 99,80 %; Masa (M+1): 539,1.

(R)-Ciclopentil3-metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 129):



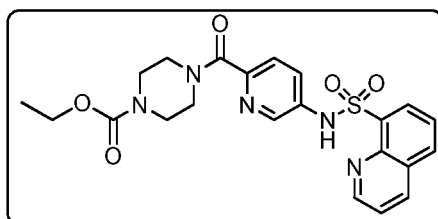
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,0 (d, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,39-1,8 (m, 8H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,5-3,8 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,68 %; Masa (M+1): 523,50.

(R)-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)3-metil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 129)(S):



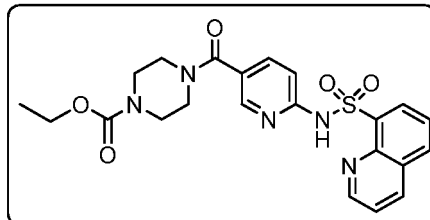
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0 (d, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,8-3,3 (m, 3H), 4,0-4,2 (m, 8H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,6-7,7 (m, 2H), 8,0 (d, 1H), 8,3-8,6 (m, 2H), 9,1 (m, 1H), 10,4 (s, 1H); Pureza HPLC: 96,16 %; Masa (M+1): 525,45.

4-(5-(Quinolin-8-sulfonamido)picolinoil)piperazin-1-carboxilato de etilo (Compuesto 447):



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (t, 3H), 3,2-3,6 (m, 8H), 4,0-4,2 (c, 2H), 7,4-7,8 (m, 4H), 8,0-8,6 (m, 4H), 9,1-9,2 (m, 1H); Pureza HPLC: 97,7 %; Masa (M+1): 470,2.

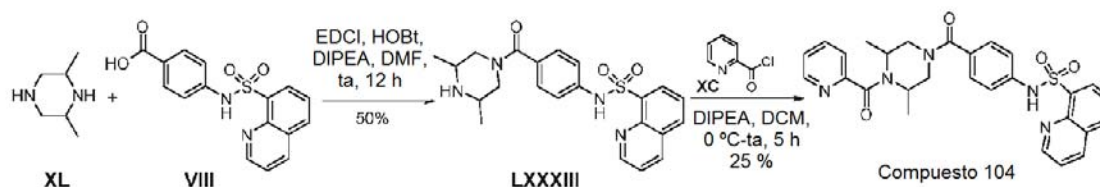
15 4-(6-(Quinolin-8-sulfonamido)nicotinoil)piperazin-1-carboxilato de etilo (Compuesto 446):



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,2 (t, 3H), 2,2-2,4 (m, 2H), 3,2-3,35 (c, 2H), 3,4-3,6 (m, 4H), 3,99-4,0 (m, 2H), 7,5-7,7 (m, 4H), 8,3-8,5 (m, 4H), 9,1 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,89 %; Masa (M+1): 470,4.

Ejemplo 15: Preparación de Compuesto 104 (racémico):

Esquema 15:



30 Síntesis del intermedio LXXXIII. El producto LXXXIII se preparó siguiendo un método similar al usado para la preparación del intermedio LXXVI (Esquema 13) usando el ácido carboxílico VIII (0,226 gm, 0,69 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina XL (0,079 gm, 0,69 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener 0,146 gm de producto puro LXXXIII con rendimientos del 50 %.

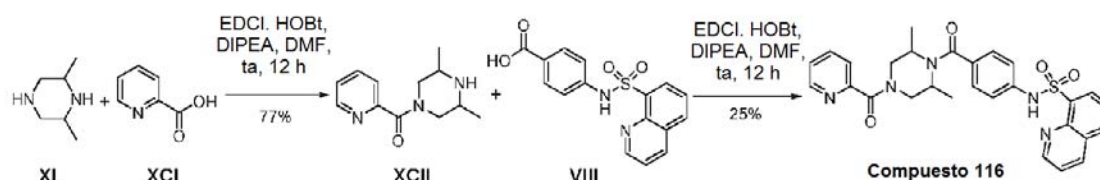
35 Síntesis de N-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)fenil)quinolin-8-sulfonamida (Compuesto 104) (racémico). A una solución de la amina LXXXIII (0,125 gm, 0,29 mmol) y etilidiisopropilamina en diclorometano se añadió cloruro de picolilo (XC, 0,045 gm, 0,32 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. Después, el material en bruto se purificó por

cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener 0,039 gm de Compuesto 104 puro (racémico) con un rendimiento del 25 %.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,2 (s, 6H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 7,0 (m, 4H), 7,4-7,6 (m, 4H), 8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,75 %; Masa ($M+1$): 530,3.

Ejemplo 16: Preparación de Compuesto 116 (racémico)

Esquema 16:

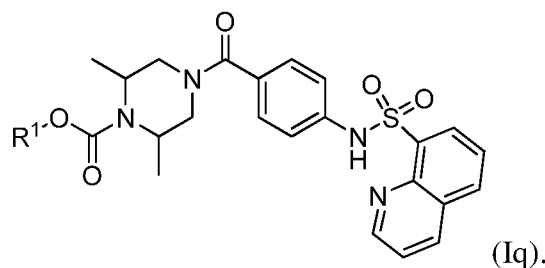


Síntesis del Intermedio XCII. El producto XCII se preparó siguiendo un método similar al usado para la preparación del intermedio LXXVI (Esquema 13) usando el ácido picolínico XCI (0,092 gm, 0,75 mmol) y cis-2,6-dimetilpiperazina XL (0,086 gm, 0,75 mmol). El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener 0,126 gm de producto puro XCII con un rendimiento del 77 %.

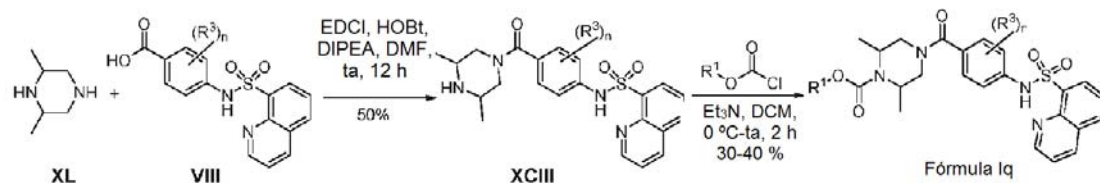
Síntesis de Compuesto 116 (racémico). El Compuesto 116 se preparó siguiendo un método similar al usado para la preparación de un compuesto de Fórmula Iq (Esquema 13) usando el ácido carboxílico VIII (0,164 gm, 0,50 mmol) y la amina XCII (0,110 gm, 0,50 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener 0,066 gm de Compuesto 116 (racémico) con rendimientos del 25 %.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,8-3,0 (s, 6H), 3,35-3,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,5-4,66 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 4H), 7,3-7,8 (m, 6H), 8,0-8,1 (m, 1H), 8,2-8,6 (m, 4H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 93,09 %; Masa ($M+1$): 530,45.

Ejemplo 17: Preparación de un Compuesto de Fórmula Iq:



Esquema 17:

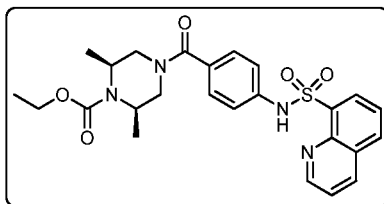


Síntesis del Intermedio XCII. Se añadieron EDCI (0,09 gm, 0,46 mmol) y HOBT (0,062 gm, 0,46 mmol) a una solución agitada del ácido carboxílico (VIII, 0,151 gm, 0,46 mmol) en DMF anhidra. La temperatura de la mezcla se redujo a 0 °C, momento en el que se añadió DIPEA (0,24 ml, 1,38 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante (o suspensión) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió la amina XL (VI, 0,46 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para obtener el producto puro XCIII en forma de un sólido de color blanquecino con rendimientos del 40-50 %.

Síntesis de Compuestos de Fórmula Iq. A una solución de la amina XI (0,102 gm, 0,24 mmol) y trietilamina (0,66 mmol) en 5 ml de diclorometano, se añadió el cloroformiato adecuado (0,26 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1-2 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60-120, MeOH al 2 %-DCM) para proporcionar un Compuesto de Fórmula Iq en forma de un sólido de color blanquecino con rendimientos del 30-40 %.

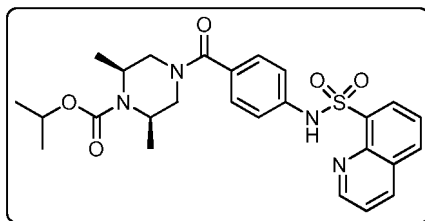
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento anterior usando el cloroformiato adecuado.

2,6-dimetil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-etilo (XXIV-1) (Compuesto 117):



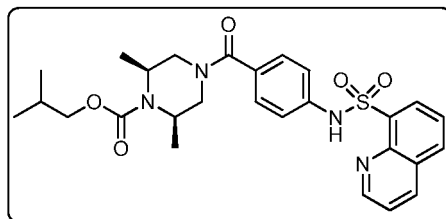
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (t, 3H), 1,3-1,4 (d, 6H), 3,0-3,4 (m, 2H), 4,0-4,4 (m, 6H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 98,96 %; Masa (M+1): 497,3.

2,6-dimetil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-isopropilo (Compuesto 106):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,2 (s, 6H), 3,0-3,4 (m, 3H), 4,0-4,4 (m, 3H), 4,9 (m, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,2-8,4 (m, 2H), 9,0 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,96 %; Masa (M+1): 511,4.

2,6-dimetil-4-(4-(quinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-isobutilo (Compuesto 105):



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,2-3,8 (m, 8H), 6,8-7,3 (m, 5H), 7,6 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 3H), 9,0 (m, 1H), 10,4 (m, 1H); Pureza HPLC: 99,45 %; Masa (M+1): 492,2.

Ejemplo 18. Ensayo de PKR mutante

Procedimiento:

- Se diluyó enzima PKR o PKR mutante en tampón de ensayo.
- En primer lugar se añadieron 2 µl de compuesto de ensayo a los pocillos y posteriormente se añadieron 180 µl de mezcla de reacción.
- Se preparó la mezcla de reacción con compuesto de ensayo a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a temperatura ambiente.
- Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar la reacción a temperatura ambiente y se midió el progreso de la reacción como los cambios en la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm a temperatura ambiente.

Preparación del compuesto de ensayo:

- Se preparó una solución madre del compuesto de ensayo a una concentración 100x en DMSO al 100 % (10 mM)

- Se prepararon de 1 a 3 diluciones para 11 puntos (es decir, se añadieron 50 µl de la primera concentración a 100 µl de DMSO al 100 % para dar 3,33 mM, se añadieron 50 µl de esta a 100 µl de DMSO para producir 1,11 mM y así sucesivamente)
- La dilución de 1 a 100 en el ensayo (2 µl en 200 µl) produjo una concentración inicial de 100 µM, reduciéndose 3 veces para 11 puntos.

Tampón de ensayo: KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %

Mezcla de reacción: Enzima PKR mutante: 80-400 ng/pocillo; ADP: 0,22-1,65 mM; PEP: 0,1-0,5 mM; NADH: 180 µM; LDH: 0,5 unidades (Sigma n.º 59023); DTT: 1 mM; BSA: 0,03 %.

Ejemplo 19. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR TS

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón IX: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR ts (100 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,48 mM), PEP (0,15 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

Ejemplo 20. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR R510Q

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón IX: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR R510Q (40 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,2 mM), PEP (0,11 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

Ejemplo 21. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR R532W

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón IX: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Concentración final: PKR R532W (100 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,36 mM), PEP (0,1 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

Ejemplo 22. Ensayo de activación porcentual de punto único de PKR T384W

Se diluyó un compuesto descrito en el presente documento y se ensayó a una concentración 1 µM. La enzima se diluyó en tampón IX: (KCl 100 mM, Tris 7,5 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,03 %). En primer lugar se añadieron 2 µl de solución de compuesto a los pocillos y después se añadieron 180 µl de solución de enzima. Se ensamblaron los ensayos, a excepción de ADP y las placas se almacenaron durante 60 minutos a TA. Se añadieron 20 µl de ADP para iniciar el ensayo y la salida del ensayo se evaluó usando la DO340 en el dispositivo SpectraMax. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

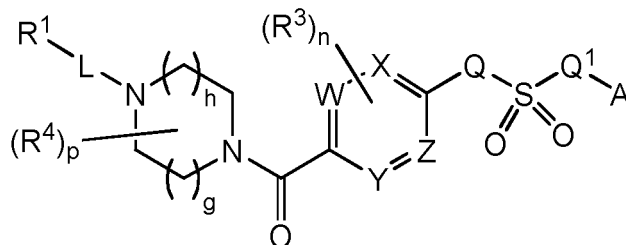
Concentración final: PKR T384W soluble (300 ng/pocillo), Tris pH 7,5 (50 mM), KCl (100 mM), MgCl₂ (5 mM), ADP (0,08 mM), PEP (0,23 mM), NADH (180 µM), LDH (0,5 unidades, Sigma 59023), DTT (1 mM) y BSA (0,03 %).

Habiéndose descrito varios aspectos de varias realizaciones, se apreciará que serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia diversas alteraciones, modificaciones y mejoras. Dichas alteraciones, modificaciones y mejoras pretenden formar parte de la presente divulgación.

Por consiguiente, la descripción anterior y los dibujos son solo a modo ilustrativo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso terapéutico en un método para aumentar el tiempo de vida de los glóbulos rojos (RBC) en un paciente que lo necesite que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



(I);

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

cada uno de Q y Q¹ se selecciona independientemente entre un enlace o NR^b;

A es arilo bicclico opcionalmente sustituido o heteroarilo bicclico opcionalmente sustituido;

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

R¹ se selecciona entre alquilo, carbociclo, 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 heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁴ se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, alquilo, hidroxilo, =O, -OR^a y fenilo, o dos R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo puenteado, condensado o espirocondensado, un arilo o un heteroarilo;

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 haloalcoxi o dos R^c tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo opcionalmente sustituido;

cada R^d se selecciona independientemente entre halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo, alquilnilo, 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 o 2;

g es 0, 1 o 2;

la suma de g + h es igual o mayor a 2; y

p es 1 o 2.

2. Un compuesto para su uso terapéutico en un método para activar la piruvato cinasa R (PKR) en la sangre de un paciente que lo necesite que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde la piruvato cinasa R (PKR) es PKR de tipo silvestre.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en donde la piruvato cinasa R (PKR) es PKR mutante.

5. Un compuesto para su uso terapéutico en un método para regular los niveles de 2,3-difosfoglicerato en la sangre de un paciente que lo necesite, que comprende poner en contacto la sangre con una cantidad eficaz de (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la anemia hemolítica que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la anemia hemolítica es anemia hemolítica no esferocítica hereditaria.

5 8. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes, que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

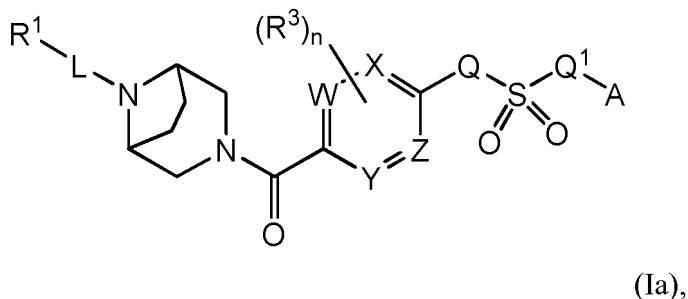
10 9. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la deficiencia de la isoforma R de piruvato cinasa (PKD) en un paciente que lo necesite, que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la deficiencia de piruvato cinasa (PKD) es una deficiencia de piruvato cinasa R (PKR) y en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

15 10. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la talasemia; esferocitosis hereditaria; eliptocitosis hereditaria; abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig; hemoglobinuria paroxística nocturna; anemia hemolítica adquirida, por ejemplo, anemias congénitas; o anemia de enfermedades crónicas que comprende (1) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (2) una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en donde la fórmula (I) es como se define en la reivindicación 1.

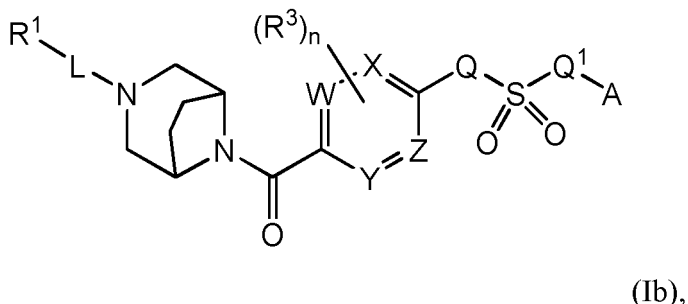
20 11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es para el tratamiento de la beta-talasemia.

25 12. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 1.

30 13. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que p es 2 y el compuesto tiene la fórmula (Ia):



35 o la fórmula (Ib):



en la que R¹, L, R³, W, X, Y, Z, Q, Q¹, A y n son como se han definido en la reivindicación 1.

40 14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que:

p es 1 o 2; y

45 cada R⁴ se selecciona independientemente entre alquilo, fenilo, (S)-alquilo, (R)-alquilo, (S)-fenilo y (R)-fenilo.

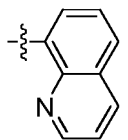
15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

g es 1;

h es 1; y

cada R⁴ se selecciona independientemente entre metilo, (S)-metilo, (R)-metilo, etilo, (S)-etilo, (R)-etilo, isopropilo, (S)-isopropilo, (R)-isopropilo, fenilo, (S)-fenilo y (R)-fenilo.

16. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es



17. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W, X, Y, Z y los carbonos a los que están unidos forman un anillo fenilo.

18. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

n es 1; y

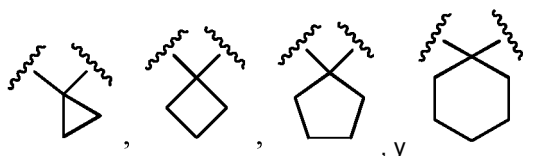
R³ se selecciona entre flúor, cloro, metilo, etilo, CF₃, metoxi y OCF₃.

19. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Q es NH; y

Q¹ es un enlace.

20. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L se selecciona entre un enlace, -C(O)-, -OC(O)-, -CH₂-OC(O)-, -(CH₂)₂-OC(O)-, -C(CH₃)₂-C(O)-, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-, -CH(CF₃)-, -C(CH₃)₂-, -CHD-, -CD₂-,



21. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1H-pirazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, oxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo y tetrahydro-2H-piran-2-ilo.

22. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre

