

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 887 449**

51 Int. Cl.:

C07D 215/36 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 235/28 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07C 311/45 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2018** **E 20183405 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021** **EP 3736267**

54 Título: **Moduladores de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y métodos de uso**

30 Prioridad:

14.09.2017 US 201762558430 P
21.12.2017 US 201762608846 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2021

73 Titular/es:

ABBVIE GLOBAL ENTERPRISES LTD. (50.0%)
4th Floor, Washington House, 16 Church Street
Hamilton HM11, BM y
GALAPAGOS N.V. (50.0%)

72 Inventor/es:

ALTENBACH, ROBERT J;
BOGDAN, ANDREW;
COUTY, SYLVAIN;
DESROY, NICOLAS;
GFESSER, GREGORY A.;
HOUSSEMAN, CHRISTOPHER GAËTAN;
KYM, PHILIP R.;
LIU, BO;
MAI, THI THU TRANG;
MALAGU, KARINE FABIENNE;
MERAYO MERAYO, NURIA;
PICOLET, OLIVIER LAURENT;
PIZZONERO, MATHIEU RAFAËL;
SEARLE, XENIA B.;
VAN DER PLAS, STEVEN EMIEL;
WANG, XUEQING y
YEUNG, MING C.

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 887 449 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

Moduladores de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística y métodos de uso

Antecedentes de la invención

Campo Técnico

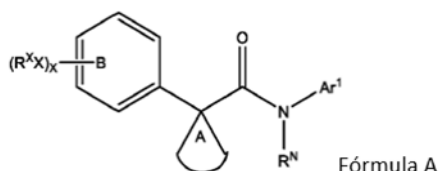
La invención se refiere a los compuestos de piridina sustituidos que son moduladores de la proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), que son útiles en el tratamiento de las enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por la CFTR.

Descripción de la tecnología relacionada

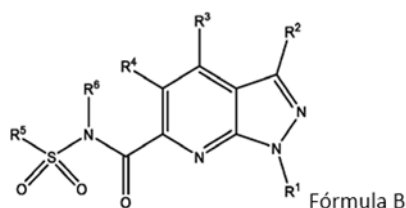
La fibrosis quística (FQ) es provocada por un defecto en los genes que inducen mutaciones en la CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más común en humanos, y afecta ~ 0,04 % de los individuos de la raza blanca, por ejemplo, en los Estados Unidos aproximadamente uno de cada 2500 bebés está afectado, y hasta 10 millones de personas portan una única copia del gen defectuoso sin efectos nocivos aparentes; además, los sujetos que portan una única copia del gen presentan una mayor resistencia al cólera y a la deshidratación resultante de la diarrea. Este efecto podría explicar la frecuencia relativamente alta del gen de la FQ en la población.

En contraste, los individuos con dos copias del gen asociado con la FQ sufren los efectos debilitantes y fatales de la FQ, que incluyen las infecciones pulmonares crónicas. En los pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en la CFTR epitelial respiratoria endógena no confieren permeabilidad al cloruro y al bicarbonato a las células epiteliales en los pulmones y otros tejidos, lo que conduce a una reducción de la secreción de aniones apicales y la interrupción del transporte de iones y fluidos. Esta disminución en el transporte de aniones provoca una acumulación incrementada de mucosidad y agentes patógenos en el pulmón que desencadena infecciones microbianas que finalmente provocan la muerte en los pacientes con FQ. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con FQ también sufren de problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que resultan en la muerte si no se tratan. Además, las mujeres con fibrosis quística sufren una disminución de la fertilidad, mientras que los hombres con fibrosis quística son infértiles.

Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad de la CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en la CFTR, tales como, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco, y el síndrome de Sjögren. El documento WO 2008/127399 describe los moduladores de los transportadores de casete de unión a ATP ("ABC") o los fragmentos de los mismos, que incluye la CFTR, de Fórmula A más abajo.



El documento WO 2017/060874 describe los compuestos de la Fórmula B que son útiles como agentes en el tratamiento de las enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por la CFTR.

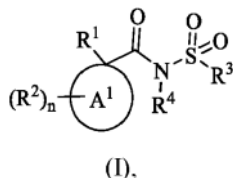


Existe la necesidad de nuevos compuestos capaces de modular la CFTR. En particular, la presente invención y la descripción general describe los compuestos que pueden actuar como moduladores de la CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona los métodos para la preparación de estos compuestos, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y los métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención y la descripción.

Resumen

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto que es 1-(5-etil-2-[[*(2R)*-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma. En otro

También se describen los compuestos de la Fórmula (I), y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos,



en donde

A¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇, y heterociclo de 4-7 miembros;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, C(O)OR⁷, SO₂R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸, OR⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, SO₂R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

n es 0 o 1;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁ y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, fenilo, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; en donde el R⁴ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR¹⁰, F, Cl, Br y I;

R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁷ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, SO₂R¹¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹¹, C(O)N(R¹¹)₂, NHC(O)R¹¹, NHR¹¹, N(R¹¹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁸, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆; en donde cada R⁸ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹², OR¹², C(O)OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹³, OC(O)R¹³, C(O)OR¹³, SO₂R¹³, C(O)NH₂, C(O)NHR¹³, C(O)N(R¹³)₂, NHC(O)R¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁴, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, SO₂R¹⁴,

C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, NHC(O)R¹⁴, NHR¹⁴, N(R¹⁴)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R¹⁰, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₄;

R¹¹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹¹ arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, F, Cl, Br y I;

R¹², en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros;

R¹³, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹³ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹³ arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; y

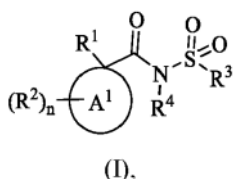
R¹⁴, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹⁴ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

con la condición de que el compuesto no es 1-(3,4-dimetilfenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopentano-1-carboxamida.

Estos y otros objetos de la descripción se describen en los siguientes párrafos.

Descripción detallada de la invención

En una modalidad, la invención proporciona un compuesto que es 1-(5-etil-2-(((2*R*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma. En otra modalidad, la invención proporciona un compuesto que es 1-(5-etil-2-(((2*R*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida. También se describen en la presente descripción los compuestos de la Fórmula (I),



en donde A¹, R¹, R², R³, R⁴, y n se definen más arriba en el Resumen y más abajo en la Descripción Detallada. Además, también se describen las composiciones que comprenden tales compuestos y los métodos para tratar las afecciones y trastornos mediante el uso de tales compuestos y composiciones.

Los compuestos incluidos en la presente descripción pueden contener una o más variables que aparecen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente descripción. La definición de una variable en cada ocasión es independiente de su definición en otra ocasión. Además, las combinaciones de los sustituyentes son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

Definiciones

Se observa que, tal como se usa en esta descripción y las reivindicaciones previstas, la forma singular "un", "una" y "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto lo indique de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un único compuesto, así como también uno o más compuestos iguales o diferentes; la referencia a "un portador aceptable farmacéuticamente" significa un único portador aceptable farmacéuticamente, así como también uno o más portadores aceptables farmacéuticamente, y similares.

Como se usa en la descripción y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

- 5 El término "alqueno", como se usa en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueno C₂-C₆" significa un grupo alqueno que contiene de 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de alqueno C₂-C₆ incluyen buta-1,3-dieno, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.
- 10 El término "alcoxi C₁-C₆", como se usa en la presente descripción, significa un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente descripción, unido al residuo molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi y hexiloxi.
- 15 El término "alquilo" como se usa en la presente descripción, significa un radical de cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado. En algunos casos, el número de átomos de carbono en un residuo alquilo se indica mediante el prefijo "C_x-C_y", en donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el sustituyente. Así, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y "alquilo C₁-C₄" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, "alquilo C₁-C₃" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, y 1,2,2-trimetilpropilo. Los términos "alquilo", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₄" y "alquilo C₁-C₃" usados en la presente descripción no se sustituyen, a menos que se indique de cualquier otra manera.
- 20 El término "alqueno" o "alqueno" significa un radical divalente derivado de una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (alqueno C₁-C₆) o de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono (alqueno C₁-C₃) o de 2 a 6 átomos de carbono (alqueno C₂-C₆). Los ejemplos de alqueno C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.
- 25 El término "alqueno C₂-C₆" como se usa en la presente descripción, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de C₂-C₆ alqueno incluyen, pero no se limitan a, acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butenilo, 2-pentinilo y 1-butenilo.
- 30 El término "cicloalquilo C₃-C₁₁", como se usa en la presente descripción, significa un radical de anillo de hidrocarburo que contiene de 3-11 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. El grupo cicloalquilo C₃-C₁₁ puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (policíclicos o bicíclicos). Los grupos cicloalquilo monocíclicos contienen típicamente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo monocíclico C₃-C₈), e incluso típicamente más de 3-7 átomos de carbono en el anillo (cicloalquilo monocíclico C₃-C₇). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo policíclicos contienen dos o más anillos, y los cicloalquilos bicíclicos contienen dos anillos. En ciertas modalidades, los grupos cicloalquilo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos cicloalquilo policíclicos y bicíclicos pueden estar en una orientación puenteada, condensada o espiro, o sus combinaciones. En un cicloalquilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos de cicloalquilo espirocíclico incluyen espiro[2,5]octano y espiro[4,5]decano. En un cicloalquilo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de cicloalquilos puenteados incluyen, pero no se limitan a, biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano), y triciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (homoadamantano). En un cicloalquilo de anillo condensado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de cicloalquilo de anillo condensado incluyen, pero no se limitan a, decalina (decahidronaftano), biciclo[3.1.0]hexano, y biciclo[2.2.0]octano.
- 35 El término "cicloalquilo C₃-C₇", como se usa en la presente descripción, significa un radical de anillo de hidrocarburo que contiene de 3-7 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. El grupo cicloalquilo C₃-C₇ puede ser de un solo anillo (monocíclico) o tener dos anillos (bicíclico).
- 40 El término "cicloalqueno C₄-C₁₁" como se usa en la presente descripción, significa un radical de anillo de hidrocarburo no aromático que contiene de 4-11 átomos de carbono, cero heteroátomos, y uno o más dobles enlaces. El grupo cicloalqueno C₄-C₁₁ puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (policíclicos o bicíclicos). Los ejemplos de cicloalqueno monocíclico incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo. Los ejemplos de cicloalqueno bicíclico incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-enilo.

El término "cicloalqueno monocíclico C₄-C₈", como se usa en la presente descripción, significa ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo.

El término "cicloalqueno monocíclico C₄-C₇" como se usa en la presente descripción, significa ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y cicloheptilo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente descripción, significa Cl, Br, I y F.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente descripción, significa un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. El término "haloalquilo C₁-C₆" significa un grupo alquilo C₁-C₆, como se define en la presente descripción, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. El término "haloalquilo C₁-C₃" significa un grupo alquilo C₁-C₃, como se define en la presente descripción, en el que uno, dos, tres, cuatro, o cinco átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo, y trifluoropropilo.

El término "heterociclilo de 4-12 miembros" como se usa en la presente descripción, significa un radical de anillo de hidrocarburo de 4-12 átomos de carbono en el anillo en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo(s) seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo heterociclo de 4-12 miembros puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (bicíclico o policíclico). En ciertas modalidades, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde al menos un átomo de carbono en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. En ciertas modalidades, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de 4-7 miembros en donde al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo. Un heterociclo monocíclico de cuatro miembros contiene cero o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. Un heterociclo monocíclico de cinco miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de cinco miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclos monocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazonililo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Un heterociclo monocíclico de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de seis miembros incluyen aquellos que contienen en el anillo: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de seis miembros incluyen dihidropiranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidina, morfolinilo, 1,4-dihidropiridinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tiofanilo y tritianilo. Los heterociclos monocíclicos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepanilo, aziridinilo, 1,4-diazepanilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazepanilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y tritianilo. Los grupos heterociclos policíclicos contienen dos o más anillos, y los heterociclos bicíclicos contienen dos anillos. En ciertas modalidades, los grupos heterociclos policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos heterociclos policíclicos y bicíclicos pueden estar en una orientación puenteada, condensada o espiro, o sus combinaciones. En un heterociclo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos no limitantes del heterociclo espirocíclico incluyen 6-oxaespiro[2,5]octanilo, 2-azaespiro[3,3]heptilo, 5-azaespiro[2,4]heptilo, 5-azaespiro[2,5]octilo, 2-azaespiro[3,5]nonilo, 2-azaespiro[3,4]octilo, 3-azaespiro[5,5]undecilo, 5-azaespiro[3,4]octilo, 2-oxaespiro[3,3]heptilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptilo, 6-oxa-2-azaespiro[3,4]octilo, 6-azaespiro[3,4]octilo, 7-azaespiro[3,5]nonilo, 8-azaespiro[4,5]decilo, 1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonilo, 1-oxa-7-azaespiro[3,5]nonilo, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decilo, 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decilo, 1-oxa-4,9-diazaespiro[5,5]undecilo, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonilo, 5-oxa-2-azaespiro[3,5]nonilo, 6-oxa-2-azaespiro[3,5]nonilo, 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonilo, 8-oxa-2-azaespiro[4,5]decilo, 2,7-diazaespiro[4,4]nonilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decilo, 1,3,8-triazaespiro[4,5]decilo. En un heterociclo de anillo condensado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos condensados son el heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado con un grupo fenilo, o el heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado con un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆, o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado con un cicloalqueno monocíclico C₄-C₇, o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros condensado con un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos condensados incluyen, pero no se limitan a, 1,2-dihidroftalazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo [b][1,4]dioxepinilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo, 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidrobenczo[b]tienilo, hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]furanilo, 3-oxabenczo[3.1.0]hexanilo, 3-azabenczo[3.1.0]hexilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, indolinilo, decahidropirrol[3,4-*b*]azepinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilo,

2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-ilo, hexahidropirano[3,4-*b*][1,4]oxazin-1(5*H*)-ilo, hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo, hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-3*a*(1*H*)-ilo, hexahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazinilo, octahidropirrol[3,4-*b*][1,4]oxazinilo, octahidroimidazo[1,5-*a*]pirazinilo, octahidropirrol[1,2-*a*]pirazinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo y octahidropirrol[3,4-*c*]pirrolilo. En un heterociclo puenteado, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen, pero no se limitan a, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, azabicyclo[2.2.1]heptilo (que incluye 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-adamantano(1-azatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano), y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden opcionalmente oxidarse (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dióxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo) y los átomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse. Los ejemplos no limitantes del heterociclo policíclico incluyen 6,7-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5,1]benzofuranilo.

El término "heterociclo de 4-7 miembros" como se usa en la presente descripción, significa un radical de anillo de hidrocarburo de 4-7 átomos de carbono en el anillo en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S.

El término "heteroarilo de 5-11 miembros" como se usa en la presente descripción, significa un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo bicíclico. El "heteroarilo de 5-6 miembros" es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado de O S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridazinonilo, piridinonilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico condensado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalquilo monocíclico C₃-C₆, o un heteroarilo monocíclico condensado con un cicloalqueno monocíclico C₄-C₇, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado con un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos representativos de los grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, 4*H*-furo[3,2-*b*]pirrolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, ftalazinilo, 2,6-dihidropirrol[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridinilo, 2,4,6,7-tetrahidro-5-*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-ilo, tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-ilo, y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. El átomo de nitrógeno en los anillos heteroarilos puede opcionalmente oxidarse y puede opcionalmente alquilarse.

El término "arilo de 6-10 miembros", como se usa en la presente descripción, significa un radical de anillo de hidrocarburo que contiene de 6-10 átomos de carbono, cero heteroátomos, y uno o más anillos aromáticos. El grupo arilo de 6-10 miembros puede ser de un solo anillo (monocíclico) o tener dos anillos (bicíclico). El arilo bicíclico es el naftilo, o un fenilo condensado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado con un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de los grupos arilo de 6-10 miembros incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, dihidroindenilo (indanilo), naftilo, y similares.

Los arilos, los cicloalquilos, los cicloalquenos, los heterociclos y los heteroarilos, que incluyen los anillos ejemplares, se sustituyen opcionalmente a menos que se indique de cualquier otra manera; y se unen al residuo molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema del anillo.

El término "heteroátomo" como se usa en la presente descripción, significa un nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término "oxo", como se usa en la presente descripción, significa un grupo =O.

El término "radiomarcaje" significa un compuesto en el que al menos uno de los átomos es un átomo radiactivo o un isótopo radiactivo, en donde el átomo o isótopo radiactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo, partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de tales átomos radiactivos incluyen, pero no se limitan a, ³H (tritio), ¹⁴C, ¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²³I, y ¹²⁵I.

Un residuo se describe como "sustituido" cuando un radical que no es hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible del residuo. Así, por ejemplo, un residuo heterocíclico sustituido es un residuo heterocíclico en el que al menos un radical que no es hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Debe reconocerse que, si hay más de una sustitución en un residuo, cada radical que no sea hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique de cualquier otra manera).

Si un residuo se describe como "opcionalmente sustituido", el residuo puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si se describe que un residuo se sustituye opcionalmente con hasta un número particular de radicales que no son hidrógeno, ese residuo puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido por hasta ese número particular de radicales que no son hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el residuo, el que sea menor. Así,

por ejemplo, si un residuo se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, luego cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con hasta tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tiene el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar más, si se describe que un nitrógeno amino se sustituye opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, entonces un nitrógeno amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras que un nitrógeno amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta 1 solo radical que no es hidrógeno.

Los términos "tratar", "trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Los términos "prevenir", "previene" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o para impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Como se usa en la presente descripción, "prevenir", "previene" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se trata cuando se administra solo o junto con otro agente terapéutico para el tratamiento en un sujeto particular o población de sujetos.

El término "sujeto" se define en la presente descripción para referirse a un ser humano o un paciente. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, "mutaciones de Clase I" se refiere a las mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Dan como resultado la introducción de una señal prematura de la terminación de la traducción (codón de terminación) en el ARNm. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y se degradan rápidamente, por lo que el efecto neto es que no hay proteína en la membrana apical. En particular, la(s) mutación(ones) de Clase I se refieren a la mutación de p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T), o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, la(s) mutación(ones) de Clase I se refiere(n) a mutaciones de G542X; o W1282X.

Como se usa en la presente descripción, "mutaciones de Clase II" se refiere a las mutaciones que afectan la maduración de las proteínas. Estas conducen a la producción de una proteína CFTR que no se puede plegar y/o traficar correctamente a su sitio de función en la membrana apical. En particular, las mutaciones de Clase II se refieren a las mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del, o p.Asn1303Lys (N1303K). Más particularmente, las mutaciones de Clase II se refieren a las mutaciones F508del o N1303K.

Como se usa en la presente descripción, "mutaciones de Clase III" se refiere a las mutaciones que alteran la regulación del canal CFTR. La proteína CFTR mutada se trafica adecuadamente y se localiza en la membrana plasmática, pero no puede activarse o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G, G1349D, S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, las mutaciones de Clase III se refieren a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R, o S549N.

Como se usa en la presente descripción, "mutaciones de Clase IV" se refiere a las mutaciones que afectan la conductancia del cloruro. La proteína CFTR se trafica correctamente a la membrana celular, pero genera un flujo reducido de cloruro o un "defecto de compuerta" (la mayoría son mutaciones sin sentido ubicadas dentro del dominio que atraviesa la membrana). En particular, las mutaciones de Clase IV se refieren a las mutaciones de p.Arg117His (R117H), R347P, o p.Arg334Trp (R334W).

Como se usa en la presente descripción, "mutaciones de Clase V" se refiere a las mutaciones que reducen el nivel de la CFTR que funciona normalmente en la membrana apical o dan como resultado un "defecto de conductancia" (por ejemplo, mutaciones de empalme parcialmente aberrantes o mutaciones sin sentido de tráfico ineficiente). En particular, las mutaciones de Clase V se refieren a las mutaciones c.1210-12T[5] (5T alelo), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

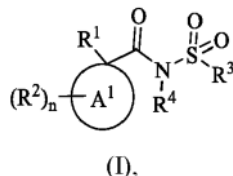
Como se usa en la presente descripción, "mutaciones de Clase VI" se refiere a las mutaciones que disminuyen la estabilidad de la CFTR que está presente o que afectan la regulación de otros canales, lo que resulta en una inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, aunque funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y se elimina y degrada rápidamente por la maquinaria celular. En particular, las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones Rescatadas F508del, 120del23, N287Y, 4326delITC, o 4279insA. Más particularmente, las mutaciones de Clase VI se refieren a las mutaciones Rescatadas F508del.

Compuestos

Los compuestos de la descripción tienen la Fórmula general (I) como se describió más arriba.

Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas anteriormente o en lo sucesivo.

Ciertas modalidades pertenecen a los compuestos de Fórmula I,



en donde

A¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, cicloalqueno C₄-C₇, y heterociclo de 4-7 miembros;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, C(O)OR⁷, SO₂R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁹)₂, NHC(O)R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸, OR⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, SO₂R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; n es 0 o 1;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁ y heterociclo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, fenilo, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; en donde el R⁴ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR¹⁰, F, Cl, Br y I;

R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁷ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, SO₂R¹¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹¹, C(O)N(R¹¹)₂, NHC(O)R¹¹, NHR¹¹, N(R¹¹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁸, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆; en donde cada R⁸ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹², OR¹², C(O)OR¹², NHR¹², N(R¹¹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹³, OC(O)R¹³, C(O)OR¹³, SO₂R¹³, C(O)NH₂, C(O)NHR¹³, C(O)N(R¹³)₂, NHC(O)R¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁴, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, SO₂R¹⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, NHC(O)R¹⁴, NHR¹⁴, N(R¹⁴)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R¹⁰, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₄;

R¹¹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹¹ arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, F, Cl, Br y I;

R¹², en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros;

R¹³, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹³ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹³ arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; y

R¹⁴, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹⁴ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

con la condición de que el compuesto no es 1-(3,4-dimetilfenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopentano-1-carboxamida.

En una modalidad de la Fórmula (I), A¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquenilo C₄-C₇, y heterociclilo de 4-7 miembros. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un cicloalquilo C₃-C₇. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un cicloalquenilo C₄-C₇. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un heterociclilo de 4-7 miembros. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un ciclopropilo o un ciclobutilo. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un ciclopropilo. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un ciclobutilo. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un ciclopentilo. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un tetrahidropiraniilo. En otra modalidad de la Fórmula (I), A¹ es un piperidinilo.

En una modalidad de la Fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, C(O)OR⁷, SO₂R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, CN, F, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹ es arilo de 6-10 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, CN, F, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹ es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R¹ heteroarilo de 5-11 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹ es heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹ es fenilo; en donde el R¹ fenilo se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹ se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; en donde el R¹ pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[d][1,3]dioxolilo se sustituyen con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl, y Br.

En una modalidad de la Fórmula (I), n es 0 o 1; y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸, OR⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, SO₂R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), n es 1; y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en W y C(O)OR⁸. En otra modalidad de la Fórmula (I), n es 0. En otra modalidad de la Fórmula (I), n es 1; y R² es independientemente R⁸. En otra modalidad de la Fórmula (I), n es 1; y R² es independientemente C(O)OR⁸. En otra modalidad de la Fórmula (I), n es 1; y R² es independientemente R⁸, y R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆. En otra modalidad de la Fórmula (I), n es 1; y R² es independientemente C(O)OR⁸; y R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆.

En una modalidad de la Fórmula (I), R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueniilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, fenilo, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueniilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl y Br.

En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es alquilo C₁-C₆; en donde el R³ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es arilo de 6-10 miembros; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R³ heteroarilo de 5-11 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es cicloalquilo C₃-C₁₁; en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₁₁ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es fenilo; en donde el R³ fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es naftilo; en donde el R³ naftilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es quinolinilo; en donde el R³ quinolinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es tetrahydroquinolinilo; en donde el R³ tetrahydroquinolinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es indazolilo; en donde el R³ indazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es pirazolo[1,5-a]piridinilo; en donde el R³ pirazolo[1,5-a]piridinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es indolilo; en donde el R³ indolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (I), R³ es benzoimidazolilo; en donde el R³ benzoimidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br.

En una modalidad de la Fórmula (I), R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; en donde el R⁴ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR¹⁰, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁴ es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁴ es alquilo C₁-C₆. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁴ es CH₃.

En una modalidad de la Fórmula (I), R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueniilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁷ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueniilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, SO₂R¹¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹¹, C(O)N(R¹¹)₂,

NHC(O)R¹¹, NHR¹¹, N(R¹¹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₁, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH y F; en donde cada R⁷ cicloalquilo C₃-C₁₁, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, NHR¹¹, y C(O)OR¹¹.

En una modalidad de la Fórmula (I), R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹³, OC(O)R¹³, C(O)OR¹³, SO₂R¹³, C(O)NH₂, C(O)NHR¹³, C(O)N(R¹³)₂, NHC(O)R¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁴, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, SO₂R¹⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, NHC(O)R¹⁴, NHR¹⁴, N(R¹⁴)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³ y F; en donde cada R⁹ heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³ y F. En otra modalidad de la Fórmula (I), R⁹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ no se sustituye.

En una modalidad de la Fórmula (I), R¹⁰, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₄.

En una modalidad de la Fórmula (I), R¹¹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹¹ arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹¹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₆.

En una modalidad de la Fórmula (I), R¹², en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros.

En una modalidad de la Fórmula (I), R¹³, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹³ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹³ arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (I), R¹³, en cada ocasión, es arilo de C₆-C₁₀ miembros.

En una modalidad de la Fórmula (I), R¹⁴, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹⁴ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I.

En una modalidad de la Fórmula (I),

A² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₇ y heterociclilo de 4-7 miembros;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl, y Br;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸ y C(O)OR⁸;

n es 0 o 1;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH y F; en donde cada R⁷ heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁ y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, NHR¹¹ y C(O)OR¹¹;

R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆;

R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³ y F; en donde cada R⁹ heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con un oxo;

R¹¹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con un alcoxi C₁-C₆; y

R¹³, en cada ocasión, es independientemente arilo de C₆-C₁₀ miembros;

con la condición de que el compuesto no es 1-(3,4-dimetilfenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopentano-1-carboxamida.

Los compuestos ejemplares de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a:

- 1- (5-bromo-2-metoxifenil) - N - (naftaleno-1-sulfonyl) ciclopropano-1-carboxatnide;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(2,6-dimetoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridina-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1-metil-1H-indol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1H-indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- N-(1H-indol-4-sulfonyl)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(pirazolo[1,5-a]piridina-4-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-benzimidazol-7-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-indazol-7-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;
- 1-(2,5-dimetoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(2,5-dimetoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida;

- 1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[5-(biciclo1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(3-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 *N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(2-[[2*R*]-1-metoxipropan-2-il]oxi]-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[[2(*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi]-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il](quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(5-etil-2-[[2(*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[2(*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-(5-metil-2-1[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 40 1-[2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-carboxamida;
 metil1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropano-1-carboxilato;
 4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo;
 4-metoxi-3-{1-[(naftaleno-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo;
 50 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(hidroximatil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-[2-metoxi-5-(metoximatil)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metoxi-2-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(5-metoxi-2-propilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-4-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(2-metoxi-3-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(1-metil-1H-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(pirazolo[1,5-a]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetilfenil)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-[2-(metilamino)quinolin-5-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropil)fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[[[(2S)-1-metoxipropil-2-il]oxi]-5-metilfenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2-etoxipropil-2-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[2-[[[(2S)-1-metoxipropil-2-il]oxi]-5-metilfenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropil-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropil-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[5-etil-2-[[[(3S)-oxolan-3-il]oxi]fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[[[(3S)-oxolan-3-il]oxi]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- N*-(bencenosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]-4-metoxitiofeno-3-carboxilato de metilo;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-[(propan-2-il)oxi]benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridina-3-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 15 4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(3-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftaleno-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 *N*-(ciclopropanosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolano-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridina-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(6-cloropiridina-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]furan-2-carboxilato de metilo;
N-(5-bromotiofeno-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo;
 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo;
 ácido 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico;
 ácido 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico;
 4-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 35 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1-acetilpiperidina-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidina-4-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
terc-butil 4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopentano-1-carboxamida;
 1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(quinolina-5-sulfonil)piperidina-4-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 50 carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propano-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(3-cloropropano-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propano-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 *N*-(pentano-3-sulfonil)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

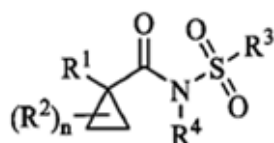
- 1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[(3-²H)oxetan-3-il]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 *N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-[2-(dimetilamino)quinolina-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-[5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida-1-[5-bromo-2-
 [(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida
 1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 20 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-1-[2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-[2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-[6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(azetidina-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(azetidina-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(azetidina-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-[6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[5-[1-(metoximatil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-{5-etil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(naftaleno-1-sulfonil)-1-[2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-N-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 30 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 35 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(5-etil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(hidroximatil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida; y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Ciertas modalidades pertenecen a los compuestos de la Fórmula (II),



Fórmula (II)

en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, C(O)OR⁷, SO₂R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, R⁸, OR⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, SO₂R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

n es 0 o 1;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁ y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, fenilo, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $NHC(O)R^9$, NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ; en donde el R^4 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR^{10} , F , Cl , Br y I ;

R^7 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , $C(O)R^{11}$, $OC(O)R^{11}$, SO_2R^{11} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{11}$, $C(O)N(R^{11})_2$, $NHC(O)R^{11}$, NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ;

R^8 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 ; en donde cada R^8 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{12} , OR^{12} , $C(O)OR^{12}$, NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ;

R^9 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, SO_2R^{13} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, $NHC(O)R^{13}$, NHR^{13} , $N(R^{13})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{14} , OR^{14} , SR^{14} , $C(O)R^{14}$, $OC(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, SO_2R^{14} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{14}$, $C(O)N(R^{14})_2$, $NHC(O)R^{14}$, NHR^{14} , $N(R^{14})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ;

R^{10} , en cada ocasión, es independientemente alquilo C_1-C_4 ;

R^{11} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C_4-C_{11} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R^{11} alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^{11} arilo de C_6-C_{10} miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C_4-C_{11} , y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , F , Cl , Br y I ;

R^{12} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C_4-C_{11} , y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^{13} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{13} alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^{13} arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroarilo de 5-6 miembros, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; y

R^{14} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14} alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I .

En una modalidad de la Fórmula (II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , SR^7 , $C(O)R^7$, $OC(O)R^7$, $C(O)OR^7$, SO_2R^7 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, NHR^7 , $N(R^7)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo, CN , NO_2 , F , Cl , Br y I . En otra modalidad de la Fórmula (II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen con dos o más

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^1 es un arilo de 6-10 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^1 es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^1 heteroarilo de 5-11 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2 , CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^1 es un heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2 , CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^1 es un fenilo; donde el R^1 fenilo se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2 , CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo, y benzo[d][1,3]dioxolilo; en donde el R^1 pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo, y benzo[d][1,3]dioxolilo se sustituyen con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2 , CN, F, Cl, y Br.

En una modalidad de la Fórmula (II), n es 0 o 1; y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 , OR^8 , $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, SO_2R^8 , NHR^8 , $N(R^8)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y $C(O)OR^8$. En otra modalidad de la Fórmula (II), n es 0. En otra modalidad de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente R^8 . En otra modalidad de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$. En otra modalidad de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente R^8 ; y R^8 es independientemente alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$; y R^8 es independientemente alquilo C_1-C_6 .

En una modalidad de la Fórmula (II), R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquinilo C_2-C_6 se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , fenilo, OH, oxo, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^9$, $OC(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)N(R^9)_2$, $NHC(O)R^9$, NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br.

En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un alquilo C_1-C_6 ; en donde el R^3 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un arilo de 6-10 miembros; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^3 heteroarilo de 5-11 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un cicloalquilo C_3-C_{11} ; en donde el R^3 cicloalquilo C_3-C_{11} se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un fenilo; en donde el R^3 fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un naftilo; en donde el R^3 naftilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un indazolilo; en donde el R^3 indazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un tetrahidroquinolinilo; en donde el R^3 tetrahidroquinolinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es un indazolilo; en donde el R^3 indazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R^3 es pirazolo[1,5-*a*]piridinilo; en

donde el R³ pirazolo[1,5-a]piridinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R³ es un indolilo; en donde el R³ indolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (II), R³ es un benzoimidazolilo; en donde el R³ benzoimidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br.

En una modalidad de la Fórmula (II), R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; en donde el R⁴ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR¹⁰, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁴ es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁴ es alquilo C₁-C₆. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁴ es CH₃.

En una modalidad de la Fórmula (II), R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁷ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, SO₂R¹¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹¹, C(O)N(R¹¹)₂, NHC(O)R¹¹, NHR¹¹, N(R¹¹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₁, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH y F; en donde cada R⁷ cicloalquilo C₃-C₁₁, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, NHR¹¹ y C(O)O¹¹.

En una modalidad de la Fórmula (II), R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹³, OC(O)R¹³, C(O)OR¹³, SO₂R¹³, C(O)NH₂, C(O)NHR¹³, C(O)N(R¹³)₂, NHC(O)R¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁴, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, SO₂R¹⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, NHC(O)R¹⁴, NHR¹⁴, N(R¹⁴)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³ y F; en donde cada R⁹ heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³ y F. En otra modalidad de la Fórmula (II), R⁹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ no se sustituye.

En una modalidad de la Fórmula (II), R¹⁰, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₄.

En una modalidad de la Fórmula (II), R¹¹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹¹ arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), R¹¹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₆.

En una modalidad de la Fórmula (II), R¹², en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros.

- 5 En una modalidad de la Fórmula (II), R¹³, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹³ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹³ arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (II), R¹³, en cada ocasión, es arilo de C₆-C₁₀ miembros.
- 10
- 15 En una modalidad de la Fórmula (II), R¹⁴, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹⁴ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I.
- 20

En una modalidad de la Fórmula (II),

- 25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl, y Br; R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸ y C(O)OR⁸; n es 0 o 1;
- 30 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br;
- 35 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆;
- R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH y F; en donde cada R⁷ heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁ y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, NHR¹¹ y C(O)OR¹¹;
- 40 R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆;
- 45 R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³ y F; en donde cada R⁹ heteroarilo de 5-11 miembros, y cada heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con un oxo;
- 50 R¹¹, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₆; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con un alcoxi C₁-C₆; y
- R¹³, en cada ocasión, es independientemente arilo de C₆-C₁₀ miembros.

Los compuestos ejemplares de la Fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a:

- 55 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
60 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(2,6-dimetoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
65 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(pirazolo[1,5-a]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1-metil-1H-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 N-(1H-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(pirazolo[1,5-a]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dietoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 *N*-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[[*(2R)*]-1-metoxipropan-2-il]oxi]-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 10 *N*-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[[*(2R)*]-1-metoxipropan-2-il]oxi]-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[*(2R)*]-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(5-etil-2-[[*(2R)*]-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[[*(2S)*]-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[[*(2S)*]-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[[*(2R)*]-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[[*(2R)*]-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(5-etil-2-[[*(3S)*]-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[*(3R)*]-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[*(3R)*]-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-[[*(3R)*]-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-[[*(3R)*]-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-(5-metil-2-[[*(3S)*]-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo;
 4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo;
 4-metoxi-3-{1-[(naftaleno-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo;
 60 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-[5-(hidroximatil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(metoximatil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)quinolin-5-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 *N*-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[(2,*S*)-1-metoxipropil-2-il]oxi)-5-metil-fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2-etoxipropil-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-(difluorometoxi)-5-etilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[(2,*S*)-1-metoxipropil-2-il]oxi)-5-metil-fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[3-(*S*)oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-[[3(*S*)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 *N*-(bencenosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]-4-metoxitiofeno-3-carboxilato de metilo;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-[(propan-2-il)oxi]benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridina-3-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 25 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(3-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftaleno-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(ciclopropanosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 *N*-(bencenosulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolano-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridina-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 *N*-(6-cloropiridina-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]furan-2-carboxilato de metilo;
N-(5-bromotiofeno-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo;
 40 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo;
 ácido 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico;
 ácido 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico;
 4-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 *N*-(1-acetilpiperidina-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidina-4-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
terc-butil 4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(biciclo[1,1]pentan-1-ilo)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propano-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(3-cloropropano-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propano-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

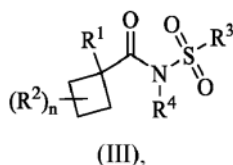
- N*-(pentano-3-sulfonil)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida; 1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{2-metoxi-5-[(3-metoxioxetan-3-il)fenil]}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{2-metoxi-5-[(3-²H)oxetan-3-il]}fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- N*-[2-(dimetilamino)quinolina-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida, 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida
- 1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-(5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
- 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

[illegible]

- 1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[5-[1-(metoximatil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 *N*-(naftaleno-1-sulfonil)-1-[2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 *N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 *N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-{4-(metoximatil)piperidin-1-il}piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1H-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(quinolin-5-sulfonil)-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(hidroximatil)-2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida; y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Ciertas modalidades pertenecen a los compuestos de la Fórmula (III),



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, C(O)OR⁷, SO₂R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, R⁸, OR⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, SO₂R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; n es 0 o 1;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalqueno C₄-C₁₁ y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, y alquino C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, fenilo,

OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆; en donde el R⁴ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR¹⁰, F, Cl, Br y I;

R⁷, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁷ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁷ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹¹, OR¹¹, SR¹¹, C(O)R¹¹, OC(O)R¹¹, C(O)OR¹¹, SO₂R¹¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹¹, C(O)N(R¹¹)₂, NHC(O)R¹¹, NHR¹¹, N(R¹¹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁸, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆; en donde cada R⁸ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹², OR¹², C(O)OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R⁹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R⁹ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹³, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹³, OC(O)R¹³, C(O)OR¹³, SO₂R¹³, C(O)NH₂, C(O)NHR¹³, C(O)N(R¹³)₂, NHC(O)R¹³, NHR¹³, N(R¹³)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R⁹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R¹⁴, OR¹⁴, SR¹⁴, C(O)R¹⁴, OC(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, SO₂R¹⁴, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁴, C(O)N(R¹⁴)₂, NHC(O)R¹⁴, NHR¹⁴, N(R¹⁴)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I;

R¹⁰, en cada ocasión, es independientemente alquilo C₁-C₄;

R¹¹, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R¹¹ alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹¹ arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, F, Cl, Br y I;

R¹², en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heteroarilo de 5-6 miembros;

R¹³, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹³ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde cada R¹³ arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; y

R¹⁴, en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de C₆-C₁₀ miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R¹⁴ alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I.

En una modalidad de la Fórmula (III), R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquenilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, SR⁷, C(O)R⁷, OC(O)R⁷, C(O)OR⁷, SO₂R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (III), R¹ se selecciona del grupo que

consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, CN, F, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R¹ es arilo de 6-10 miembros; en donde el R¹ arilo de 6-10 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, CN, F, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R¹ es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R¹ heteroarilo de 5-11 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R¹ es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R¹ heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R¹ es fenilo; en donde el R¹ fenilo se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R¹ se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[d][1,3]dioxolilo; en donde el R¹ pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[d][1,3]dioxolilo se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁷, OR⁷, C(O)OR⁷, N(R⁷)₂, NH₂, CN, F, Cl, y Br.

En una modalidad de la Fórmula (III), n es 0 o 1; y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸, OR⁸, C(O)R⁸, C(O)OR⁸, SO₂R⁸, NHR⁸, N(R⁸)₂, NH₂, C(O)OH, OH, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (III), n es 1; y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en R⁸ y C(O)OR⁸. En otra modalidad de la Fórmula (III), n es 0. En otra modalidad de la Fórmula (III), n es 1; y R² es independientemente R⁸. En otra modalidad de la Fórmula (III), n es 1; y R² es independientemente C(O)OR⁸. En otra modalidad de la Fórmula (III), n es 1; y R² es independientemente R⁸; y R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆. En otra modalidad de la Fórmula (III), n es 1; y R² es independientemente C(O)OR⁸; y R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆.

En una modalidad de la Fórmula (III), R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquienilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆, alquienilo C₂-C₆, y alquinilo C₂-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆, fenilo, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, cicloalquienilo C₄-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, SR⁹, C(O)R⁹, OC(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, C(O)NH₂, C(O)NHR⁹, C(O)N(R⁹)₂, NHC(O)R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl; en donde el R³ arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C₃-C₁₁, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl y Br.

En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es alquilo C₁-C₆; en donde el R³ alquilo C₁-C₆ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es arilo de 6-10 miembros; en donde el arilo R³ de 6-10 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R³ heteroarilo de 5-11 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es cicloalquilo C₃-C₁₁; en donde el R³ cicloalquilo C₃-C₁₁ se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R³ heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es fenilo; en donde el R³ fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es naftilo; en donde el R³ naftilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es quinolinilo; en donde el R³ quinolinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es tetrahydroquinolinilo; en donde el R³ tetrahydroquinolinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R⁹, OR⁹, C(O)R⁹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, NHR⁹, N(R⁹)₂, NH₂, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO₂, Cl, y Br. En otra modalidad de la Fórmula (III), R³ es indazolilo; en donde el R³ indazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , Cl , y Br . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^3 es pirazolo[1,5-a]piridinilo; en donde el R^3 pirazolo[1,5-a]piridinilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , Cl , y Br . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^3 es indolilo; en donde el R^3 indolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , Cl , y Br . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^3 es benzoimidazolilo; en donde el R^3 benzoimidazolilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , Cl , y Br .

En una modalidad de la Fórmula (III), R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ; en donde el R^4 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR^{10} , F , Cl , Br y I . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^4 es hidrógeno. En otra modalidad de la Fórmula (III), R^4 es alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^4 es CH_3 .

En una modalidad de la Fórmula (III), R^7 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OH , oxo , CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11} , OR^{11} , SR^{11} , $C(O)R^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $C(O)OR^{11}$, SO_2R^{11} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{11}$, $C(O)N(R^{11})_2$, $NHC(O)R^{11}$, NHR^{11} , $N(R^{11})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , F , Cl , Br y I . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^7 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{11} , heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OH y F ; en donde cada R^7 cicloalquilo C_3-C_{11} , heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11} , OR^{11} , NHR^{11} , y $C(O)OR^{11}$.

En una modalidad de la Fórmula (III), R^9 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, SO_2R^{13} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, $NHC(O)R^{13}$, NHR^{13} , $N(R^{13})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{14} , OR^{14} , SR^{14} , $C(O)R^{14}$, $OC(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, SO_2R^{14} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{14}$, $C(O)N(R^{14})_2$, $NHC(O)R^{14}$, NHR^{14} , $N(R^{14})_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH , oxo , CN , NO_2 , F , Cl , Br y I . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^9 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} y F ; en donde cada R^9 heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^9 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más oxo . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^9 , en cada ocasión, es independientemente alquilo C_1-C_6 ; en donde cada R^9 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} y F . En otra modalidad de la Fórmula (III), R^9 , en cada ocasión, es independientemente alquilo C_1-C_6 ; en donde cada R^9 alquilo C_1-C_6 no está sustituido.

En una modalidad de la Fórmula (III), R^{10} , en cada ocasión, es independientemente alquilo C_1-C_4 .

En una modalidad de la Fórmula (III), R^{11} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C_4-C_{11} , y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R^{11} alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , OH , oxo , CN , NO_2 , F , Cl , Br y I ; en donde cada R^{11} arilo de 6-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C_4-C_{11} , y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , F , Cl , Br y I .

En otra modalidad de la Fórmula (III), R^{11} , en cada ocasión, es independientemente alquilo C_1-C_6 ; en donde cada R^{11} alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con alcoxi C_1-C_6 .

- 5 En una modalidad de la Fórmula (III), R^{12} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , heterociclilo de 4-12 miembros, cicloalqueno C_4-C_{11} , y heteroarilo de 5-6 miembros.

- 10 En una modalidad de la Fórmula (III), R^{13} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{13} alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I; en donde cada R^{13} arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I. En otra modalidad de la Fórmula (III), R^{13} , en cada ocasión, es arilo de C_6-C_{10} miembros.

- 20 En una modalidad de la Fórmula (III), R^{14} , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , cicloalqueno C_4-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14} alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , y alquino C_2-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO_2 , F, Cl, Br y I.

- 25 En una modalidad de la Fórmula (III),
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye con dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^7 , OR^7 , $C(OR^7)$, $N(R^7)_2$, NH_2 , CN, F, Cl, y Br;
 R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y $C(OR^8)$; n es 0 o 1;
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F, y Cl; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^9 , OR^9 , $C(OR^9)$, $C(OR^9)$, SO_2R^9 , NHR^9 , $N(R^9)_2$, NH_2 , $C(O)OH$, OH, oxo, CN, NO_2 , Cl, y Br;
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ;
 R^7 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} , y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , OH y F; en donde cada R^7 heteroarilo de 5-11 miembros, cicloalquilo C_3-C_{11} y heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11} , OR^{11} , NHR^{11} y $C(OR^{11})$;
 R^8 es independientemente alquilo C_1-C_6 ;
 R^9 , en cada ocasión, se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} y F; en donde cada R^9 heteroarilo de 5-11 miembros, y cada heterociclilo de 4-12 miembros se sustituye opcionalmente con un oxo;
 R^{11} , en cada ocasión, es independientemente alquilo C_1-C_6 ; en donde cada R^{11} alquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con un alcoxi C_1-C_6 ; y
 R^{13} , en cada ocasión, es independientemente arilo de C_6-C_{10} miembros.

Los compuestos ejemplares de la Fórmula (III) incluyen, pero no se limitan a:

- 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(pirazolo[1,5-a]piridina-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-benzimidazol-7-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-1H-indazol-7-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;

1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida; y sus sales aceptables
 farmacéuticamente.

5

Una modalidad pertenece a:

- 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxil]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropán-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 *N*-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 *N*-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[[{(2*R*)-1-metoxipropán-2-il]oxi}-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropán-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropán-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropán-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-[[{(2*R*)-1-metoxipropán-2-il]oxi}-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[{(2*R*)-1-metoxipropán-2-il]oxi}fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[{(2*R*)-1-metoxipropán-2-il]oxi}fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[{(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[[{(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(5-etil-2-[[{(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-[[{(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-1[(3*S*)oxolan-3-il]oxi}fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 *N*-(quinolina-5-sulfonil)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazol[1,2-*a*]piridina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazol[1,2-*a*]piridina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo;
 4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo;
 4-metoxi-3-{1-[(naftaleno-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 35 carboxamida;
 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[5-(hidroximatil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(metoximatil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 *N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)quinolina-5-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropil)fenil]ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropil-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2-etoxipropil-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropil-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropil-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(3-cianobenceno-1-sulfonil)-4-(3-fluorofenil)oxano-4-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 *N*-(bencenosulfonil)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofeno-3-carboxilato de metilo;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-{(propan-2-il)oxi}benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridina-3-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil}piperidina-1-carboxilato de bencilo;

- 5 *N*-(2-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(3-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftaleno-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(ciclopropanosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(4-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(2-fluorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 *N*-(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(2-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiolane-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(2-cloro-5-nitrobenceno-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-(5-hidroxinaftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-(3-clorofenil)-*N*-[5-(dimetilamino)naftaleno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridina-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(6-cloropiridina-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(bencenosulfonil)-2,2-dimetil-1-fenilciclopropano-1-carboxamida;
 25 5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]furan-2-carboxilato de metilo;
N-(5-bromotiofeno-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo;
 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo;
 ácido 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico;
 30 ácido 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico;
 4-[[1-(4-metilfenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo;
 4-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo;
N-(bencenosulfonil)-1-(3-bromofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-[2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-(3-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-(3,4-dimetilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 *N*-(1-acetilpiperidina-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidina-4-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida;
terc-butil 4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato;
 4-(3-metoxifenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)oxano-4-carboxamida;
N-(2-metilbenceno-1-sulfonil)-4-(3-metilfenil)oxano-4-carboxamida;
 45 1-(3-clorofenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopentano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-(5-metilpiridina-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxifenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-(4-clorofenil)-*N*-(2-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
terc-butil 4-(4-fluorofenil)-4-[(naftaleno-1-sulfonil)carbamoil]piperidina-1-carboxilato;
 1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopentano-1-carboxamida;
 1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-bromofenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-(3-bromofenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(quinolina-5-sulfonil)piperidina-4-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 *N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 65 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propano-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 *N*-(3-cloropropano-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-clorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propano-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-metilfenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-fluorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-(2-clorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-clorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(pentano-3-sulfonil)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida;
 4-(3-metoxifenil)-*N*-(propano-1-sulfonil)oxano-4-carboxamida;
 15 4-(3,5-dimetilfenil)-*N*-(propano-1-sulfonil)oxano-4-carboxamida;
 1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-{2-metoxi-5-[(3-²H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 *N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-[2-(dimetilamino)quinolina-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida, 1-{5-bromo-2-
 [(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida
 1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 carboxamida;
 1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-
 40 carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 60 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 65 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

[illegible]

- 1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}-N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-{4-(metoximatil)piperidin-1-il}piridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-[1-(metoximatil)ciclopropil]-2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-{4-(metoximatil)piperidin-1-il}piridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-{4-(metoximatil)piperidin-1-il}piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(naftaleno-1-sulfonil)-1-[2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-etil-5-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-N-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[6-metoxi-4-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-{(propan-2-il)oxi}piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-ciclobutil-5-{(propan-2-il)oxi}piridin-4-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-3-{(propan-2-il)oxi}piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetraidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;

- 1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 5 *N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 10 1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 15 1-(5-etil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-etil-2-[4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il]piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 20 1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 25 1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 30 1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 35 1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 40 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 45 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 50 1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 55 1-[5-(hidroximatil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida;
 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida; y sus sales aceptables farmacéuticamente.

Se han descrito anteriormente varias modalidades de A¹, R¹, R², R³, R⁴, y n. Estas modalidades pueden combinarse para formar varias modalidades de la invención. Todas las modalidades de los presentes compuestos, formadas por la combinación de las modalidades sustituyentes discutidas más arriba, están dentro del alcance de la descripción del solicitante.

Los compuestos se nombraron mediante el uso del algoritmo de nomenclatura Name 2016.1.1 (versión de archivo N30E41, compilación 86668, 25 de mayo de 2016) o Name 2017.2.1 (versión de archivo N40E41, compilación 96719, 6 de septiembre de 2017) denominado algoritmo de Advanced Chemical Development, Inc., o el algoritmo de

nomenclatura Struct=Name como parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076 o la Versión Profesional 15.0.0.106.

Los compuestos de la descripción pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes los centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" en dependencia de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en la presente descripción son configuraciones como se definen en las Recomendaciones IUPAC 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30. La descripción contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos y estos se incluyen específicamente dentro del alcance de esta descripción. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la descripción pueden prepararse sintéticamente a partir de los materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de los métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5a edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra y, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Los compuestos de la descripción pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes en un anillo pueden unirse de tal manera que estén en el mismo lado del anillo (*cis*), o en lados opuestos del anillo (*trans*) uno con respecto al otro. Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un solo isómero o una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros individuales *cis* o *trans* de los compuestos de la descripción pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente mediante el uso de transformaciones orgánicas selectivas, o prepararse en forma isomérica simple mediante la purificación de mezclas de isómeros *cis* y *trans*. Tales métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica, y pueden incluir la separación de los isómeros mediante recristalización o cromatografía.

Debe entenderse que los compuestos de la descripción pueden poseer formas tautoméricas, así como también isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la descripción.

La presente descripción incluye todos los compuestos marcados isotópicamente aceptables farmacéuticamente de la Fórmula (I), II, y III en donde uno o más átomos se reemplazan por los átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa o número de masa atómica diferente a la masa o número de masa atómica que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tal como ^{36}Cl , de flúor, tal como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tal como ^{32}P , y de azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I) II, y III por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en los tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la Fórmula (I), II, y III generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos acompañantes mediante el uso de reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Así, los dibujos de las fórmulas dentro de esta descripción pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas. Debe entenderse que la descripción abarca cualquier forma tautoméricas, geométrica, o estereoisomérica, y las mezclas de las mismas, y no se debe limitar simplemente a ninguna forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica utilizada en los dibujos de la fórmula.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), y (III) pueden usarse en forma de sales aceptables farmacéuticamente. La frase "sal aceptable farmacéuticamente" significa aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a un relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II), y (III) puede contener una funcionalidad básica o ácida o ambas, y pueden convertirse en una sal aceptable farmacéuticamente, cuando se desee, mediante el uso de un ácido o una base adecuada. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la descripción.

El término "profármaco aceptable farmacéuticamente" o "profármaco", como se usa en la presente descripción, se refiere a los derivados de los compuestos que tienen grupos escindibles. Tales derivados se convierten, por solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Los profármacos son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivos para su uso previsto.

La descripción contempla los compuestos de la Fórmula (I), (II), y (III) formados por medios sintéticos o formados por biotransformación *in vivo* de un profármaco.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas, así como también solvatadas, que incluyen las formas hidratadas, tales como los hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con solventes aceptables farmacéuticamente tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la descripción.

Composiciones farmacéuticas

Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la descripción se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, junto con un portador aceptable farmacéuticamente. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario. El término "portador aceptable farmacéuticamente" como se usa en la presente descripción, significa un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo.

Métodos de uso

Los compuestos y composiciones que usan cualquier cantidad y cualquier vía de administración pueden administrarse a un sujeto para el tratamiento o prevención de fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD).

El término "administración" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto.

Los compuestos de la invención y la descripción son útiles como moduladores de la CFTR. Por lo tanto, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad o la progresión de una enfermedad, trastorno o afección donde está implicada la hiperactividad o inactividad de la CFTR. En consecuencia, se describe en la presente un método para tratar la fibrosis quística en un sujeto, en donde el método comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o una modalidad preferida del mismo como se ha establecido anteriormente, con o sin un portador aceptable farmacéuticamente. En particular, el método es para el tratamiento o la prevención de la fibrosis quística. En una modalidad más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

También se describen los compuestos de la invención o la descripción, o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o la descripción, para su uso en medicina. En una modalidad particular, la presente descripción proporciona los compuestos de la invención o la descripción, o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o la descripción, para su uso en medicina. En una modalidad particular, la presente descripción proporciona los compuestos de la invención o la descripción o las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o la descripción, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una modalidad más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

Una modalidad está dirigida al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la preparación de un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad particular, el medicamento es para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una modalidad más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

También se describe en la presente el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad particular, la descripción se dirige al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística. En una modalidad más particular, la fibrosis quística está causada por una mutación de Clase I, II, III, IV, V y/o VI.

En una modalidad, la presente descripción proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o la descripción, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra modalidad, la presente descripción proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o la descripción, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en moduladores de la CFTR y amplificadores de la CFTR. En otra modalidad, la presente descripción proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o la descripción, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde los agentes terapéuticos adicionales son moduladores de la CFTR.

Los presentes compuestos o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden administrarse como el único agente activo o pueden coadministrarse con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos que demuestren la misma actividad terapéutica o una actividad similar y que se determinen que son seguros y eficaces para tal administración combinada. Los presentes compuestos pueden coadministrarse a un sujeto. El término "coadministrarse" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes a un sujeto en una única composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la coadministración implica la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto en el mismo momento o en momentos diferentes.

Los compuestos de la invención o la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una enfermedad mediada por la CFTR, donde los ejemplos de los agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a los antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacino y azitromicina), los expectorantes (por ejemplo, solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa y denufosal), los suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina y pancelipasa), los inhibidores de los bloqueadores de los canales de sodio epiteliales (ENaC), los moduladores de la CFTR (por ejemplo, los potenciadores de la CFTR, los correctores de la CFTR) y los amplificadores de la CFTR.

En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con uno o dos moduladores de la CFTR y un amplificador de la CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador, uno o más correctores, y un amplificador de la CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con uno o más moduladores de la CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un modulador de la CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con dos moduladores de la CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con tres moduladores de la CFTR. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador y uno o más correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador y dos correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un potenciador. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con uno o más correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un corrector. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con uno o más correctores, y un amplificador. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un corrector, y un amplificador. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores, y un amplificador. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con un corrector. En una modalidad, los compuestos de la invención y la descripción o las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos pueden coadministrarse con dos correctores.

Los ejemplos de potenciadores de la CFTR incluyen, pero no se limitan a, Ivacaftor (VX-770), GLPG2451, GLPG1837, CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, PTI-808, *N*-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida, y 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida. Los ejemplos de potenciadores también se describen en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014/180562, WO2015018823, WO2016193812 y WO2017208115.

En una modalidad, el potenciador puede seleccionarse del grupo que consiste en

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*terc*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida);

GLPG2451;

GLPG1837,

CTP-656;

NVS-QBW251;

FD1860293;

PTI-808;

2-(2-fluorobenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxibenzamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-(1-hidroxiciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluorometil)benzamido)-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-(1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-(trifluorometil-1*H*-pirazol-3-carboxamida);

5-*terc*-butil-*N*-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-etil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-3-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

2-(2-hidroxiopropanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1,4,6,7-tetrahidropirano[4,3-*c*]pirazol-3-carboxamida;

4-bromo-*N*-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-cloro-5-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-4-metil-pentanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-amida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(3-metoxipropil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(2-etoxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

2-[(2*S*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-[(2*R*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-[(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butanoil)amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

[5-[(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoi]pirazol-1-il]metil dihidrógeno fosfato;

[3-[(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoi]pirazol-1-il]metil dihidrógeno fosfato;

N-(3-carbamoi-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-4-(1,4-dioxan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida;

5,5,7,7-tetrametil-2-[(2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanoil]amino]-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

2-[(2*S*)-2-hidroxiopropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]pirano-3-carboxamida;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(1-hidroxiciclopropil)metil]piridina-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piridina-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridina-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-carboxamida;

(3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(azetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanona;

(3-amino-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanona;

3-amino-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

(3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-hidroxi-azetidin-1-il)metanona;

(3-amino-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona;

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

3-amino-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)piridina-2-carboxamida;

(3-amino-5-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;

- (3-amino-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona;
 3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridina-2-carboxamida;
 (3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 3-amino-*N*-(3-*tert*-butoxi-2-hidroxipropil)-5-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida;
 [3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona;
 {3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridin-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanona; y
 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]piridina-2-carboxamida.
- Los ejemplos no limitantes de los correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG2851, GLPG3221, PTI-801, VX-152, VX-440, VX-659, VX-445, FDL169, FDL304, FD2052160, y FD2035659. Los ejemplos de correctores también se describen en las Solicitudes de Estados Unidos 14/925649, 14/926727, 15/205512, 15/496094, 15/287922, 15/287911, 15/723896 y 15/726,075.
- En una modalidad, el(los) corrector(es) pueden seleccionarse del grupo que consiste en
 Lumacaftor (VX-809);
 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-il}ciclopropanocarboxamida (VX-661);
 VX-983;
 GLPG2665;
 GLPG2737;
 GLPG3221;
 PTI-801;
 VX-152;
 VX-440;
 VX-659;
 VX-445
 FDL169
 FDL304;
 FD2052160;
 FD2035659;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
 ácido 3-[(3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoil}amino)-1-metilciclopentanocarboxílico;
 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]benzamida;
 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;

- ácido 3-[(2*R*,4*R*)-7-(benciloxi)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(2-fluoroetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- 5 ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]ciclohexanocarboxílico;
- 10 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- 15 ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico;
- ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- 20 ácido *rac*-4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- 25 ácido *rac*-3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- ácido 3-[(2*S*,4*R*,6*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- 30 ácido 3-[(2*R*,4*S*,6*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- ácido 4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoico;
- 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 35 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- N*-(metanosulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 40 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etanosulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 3-ciclobutil-*N*-[2-(dimetilamino)etanosulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 1-(4-fluorofenil)-*N*-(metanosulfonil)-4-(1'-metil[4,4'-*b*]piperidin-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;
- 45 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(oxolano-3-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 50 3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 3-ciclobutil-*N*-(morfolina-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- 55 3-ciclobutil-*N*-(metanosulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazol[3,4-*b*]piridina-6-carboxamida;
- ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxílico;
- ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-carboxílico;
- 60 ácido 5-[(2*R*,4*R*)-4-({[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]pirazine-2-carboxílico;
- ácido 6-[(2*R*,4*R*)-4-({[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil}amino)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridina-3-carboxílico;
- ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-4-({[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxolo-7-carbonil}amino)-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
- 65 ácido 6-[(2*R*,4*R*)-7-(difluorometoxi)-4-({[7*R*]-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2S,4S)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 etil *trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxilato;
 5 ácido *cis*-4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2S,4S)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 10 ácido 1-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclopropano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[[(5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxolo-5-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[[(5S)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2H,5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxolo-5-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 15 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-7-(difluorometoxi)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 20 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[[(7R)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-2H-furo[2,3-f][1,3]benzodioxolo-7-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[2-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropanamido]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 25 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[1-(4-bromofenil)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 ácido 4-[(2R,4R)-7-metoxi-4-[[1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropano-1-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 30 ácido 4-[(2R,4R)-7-metoxi-4-[[1-(4-metilfenil)ciclopropano-1-carbonil]amino]-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[1-(5-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonil]amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 35 ácido 3-[(2R,4R)-4-[[[(1S)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[[(1S)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]benzoico;
 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico;
 40 ácido *trans*-4-[(2R,4R)-4-[[1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico; y
 ácido 4-[(2R,4R)-4-[[1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonil]amino]-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il]ciclohexano-1-carboxílico.

En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un amplificador del CFTR. Los amplificadores de la CFTR mejoran el efecto de los moduladores conocidos de la CFTR, tales como los potenciadores y los correctores. Los ejemplos de amplificadores de la CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. Los ejemplos de los amplificadores también se describen en las publicaciones internacionales de patentes núms: WO2015138909 y WO2015138934.

En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un estabilizador de la CFTR. Los estabilizadores de la CFTR mejoran la estabilidad de la CFTR corregida que ha sido tratada con un corrector, corrector/potenciador u otra combinación del modulador de la CFTR. Un ejemplo de un estabilizador de la CFTR es el cavosonstat (N91115). Los ejemplos de los estabilizadores también se describen en la publicación internacional de patente núm: WO2012048181.

En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) directamente por el bloqueo del canal o indirectamente por la modulación de las proteasas que conducen a un aumento de la actividad del ENaC (por ejemplo, serino proteasas, proteasas activadoras de canales). Los ejemplos de tales agentes incluyen el camostat (un inhibidor de proteasa similar a la tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amiloride y VX-371. Pueden encontrarse los agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC), por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales de Patentes Núms: WO2009074575 y WO2013043720; y Patente de los Estados Unidos Núm. US8999976.

En una modalidad, el inhibidor de ENaC es VX-371.

En una modalidad, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

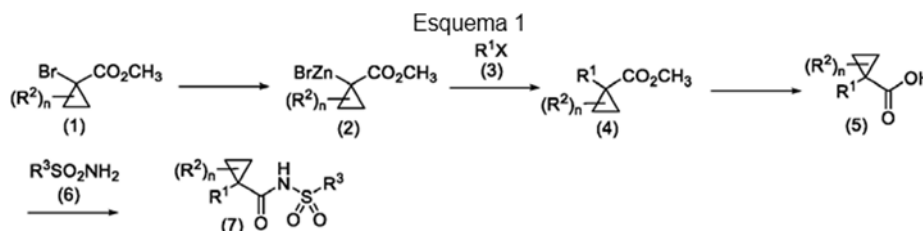
Esta descripción también está dirigida a los estuches que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención y la descripción, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Esta descripción también está dirigida a los métodos de uso de los compuestos, sales, composiciones y/o estuches de la invención y la descripción para, por ejemplo, modular la proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), y tratar una enfermedad tratable mediante la modulación de la proteína Reguladora de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR) (que incluye fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias). Síntesis General

Los compuestos de la presente descripción, y los compuestos específicos de la presente invención, pueden entenderse mejor en relación con los siguientes esquemas y métodos sintéticos que ilustran un medio por el cual los compuestos pueden prepararse.

Los compuestos pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran en, pero no se limitan a, los Esquemas 1-4. En los Esquemas 1-4, las variables A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y n son como se describe en el Resumen, o representan un residuo que puede convertirse a uno de dichos grupos mediante el uso de transformaciones químicas conocidas por un experto en la técnica.

Esquemas



El Esquema 1 describe la síntesis de compuestos de la fórmula (7) a partir de los compuestos de la fórmula (1). Los compuestos de la fórmula (1), en donde R^2 y n son como se describe en la presente, pueden tratarse con una suspensión de zinc que contiene una mezcla de cloruro de indio(III), zinc y bromo para proporcionar compuestos de organozinc de la fórmula (2). La reacción se realiza típicamente bajo nitrógeno a temperatura ambiente en un solvente tal como, pero que no limita al tetrahydrofurano, antes de aumentar a una temperatura elevada después de la adición.

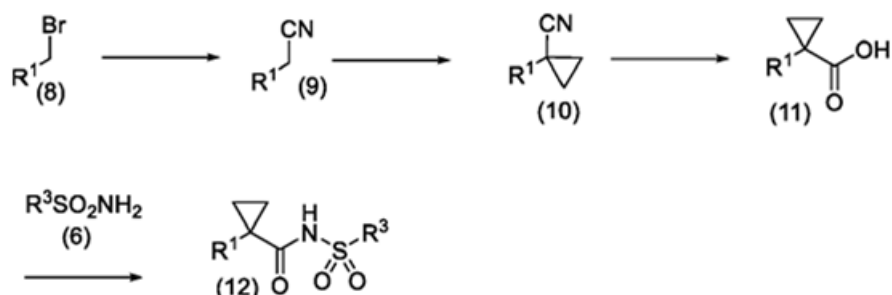
Los compuestos de la fórmula (4) pueden prepararse al reaccionar los compuestos de la fórmula (3) en donde R^1 es como se describe en la presente descripción y X es I , Br , Cl o triflato, con los compuestos de organozinc de la fórmula (2) bajo condiciones de acoplamiento de Negishi conocidas por aquellos expertos en la técnica y ampliamente disponible en la literatura. La reacción requiere típicamente el uso de un catalizador de paladio o níquel, y puede requerir el uso de un ligando. Los ejemplos de catalizadores incluyen, pero no se limitan a, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPentCl), tetraakis(trifenilfosfina)níquel(0), tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). Los ejemplos de ligandos incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), Chiraphos, y 1,2,3,4,5-pentaftenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno. La reacción puede realizarse en un solvente tal como, pero no se limita a, agua, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahydrofurano y similares, o las mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada y, opcionalmente, en un horno microondas.

Los ésteres de la fórmula (4) pueden hidrolizarse en una solución acuosa de hidróxido para proporcionar los compuestos de la fórmula (5). La reacción se realiza típicamente en un solvente tal como, pero no se limita a, metanol, tetrahydrofurano, o las mezclas de los mismos, y puede realizarse a temperatura ambiente o una temperatura elevada.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula (5) pueden acoplarse con las sulfonamidas de la fórmula (6), en donde R^3 es como se describe en la presente descripción, para proporcionar los compuestos de la fórmula (7), que son representativos de los compuestos de la Fórmula (I). Los ejemplos de las condiciones conocidas para generar los compuestos de la fórmula (7) a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una sulfonamida incluyen, pero no se limitan a, agregar un reactivo de acoplamiento tal como, pero que no se limita a, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC o EDCI) o la sal clorhidrato correspondiente, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPC1), *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio *N*-óxido de hexafluorofosfato o 2-(7-

azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato o 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido de hexafluorofosfato (HATU), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), 2-(1*N*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (HBTU), y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-2,4,6-trióxido de trioxatrisfosfano (T3P®). Los reactivos de acoplamiento pueden agregarse como un sólido, una solución, o como el reactivo unido a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos auxiliares de acoplamiento pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos auxiliares de acoplamiento que se usan a menudo en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero no se limitan al, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en presencia de una base tal como, pero que no se limita a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en solventes tales como, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, diclorometano y acetato de etilo. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. El calentamiento puede realizarse convencionalmente o con irradiación de microondas.

Esquema 2



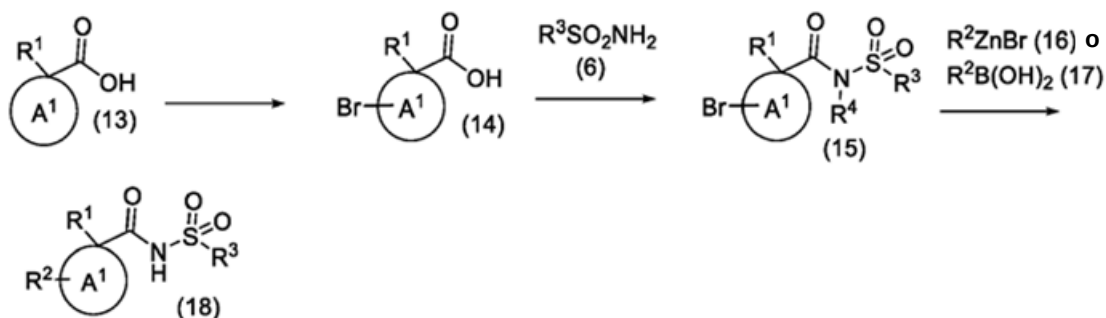
Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de la fórmula (12) pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula (8). Los compuestos de la fórmula (8), en donde R^1 es como se describe en la presente descripción, pueden tratarse con una solución acuosa de cianuro de sodio para proporcionar los compuestos de la fórmula (9). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un solvente tal como, pero no se limita al, etanol.

Los compuestos de la fórmula (10) pueden prepararse al hacer reaccionar los compuestos de fórmula (9) con una base fuerte tal como, pero no se limita a, hidruro de sodio, seguido de 1,2-dibromoetano. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente tal como, pero no limita al, *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (10) pueden tratarse con un ácido fuerte o una base fuerte tal como el hidróxido de sodio o litio para proporcionar los compuestos de fórmula (11). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un solvente tal como, pero no se limita al, etanol.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula (11) pueden acoplarse con las sulfonamidas de la fórmula (6) como se describe en el Esquema 1, en donde R^3 es como se describe en la presente, para proporcionar los compuestos de la fórmula (12), que son representativos de los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 3



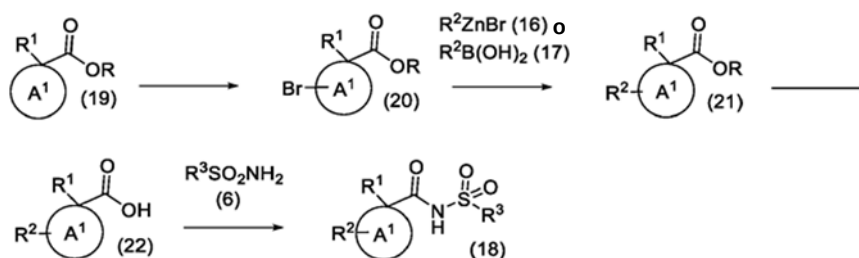
El Esquema 3 describe la síntesis de los compuestos de la fórmula (18) a partir de los compuestos de la fórmula (13). Los compuestos de la fórmula (13), en donde R^1 y A^1 son como se describen en la presente descripción, pueden tratarse con N-bromosuccinimida para proporcionar los compuestos de la fórmula (14). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente tal como, pero no se limita al, diclorometano.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula (14) pueden acoplarse con las sulfonamidas de la fórmula (6) como se describe en el Esquema 1, en donde R^3 es como se describe en la presente descripción, para proporcionar los compuestos de la fórmula (15).

Los compuestos de la fórmula (18), que son representativos de los compuestos de la Fórmula (I), pueden prepararse al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (15) con los compuestos de organozinc de la fórmula (16), en donde R^2 es como se describe en la presente descripción, bajo las condiciones de acoplamiento de Negishi conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía. La reacción requiere típicamente el uso de un catalizador de paladio o níquel, y puede requerir el uso de un ligando. Los ejemplos de catalizadores incluyen, pero no se limitan a, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPentCl), tetraquis(trifenilfosfina)níquel(0), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). Los ejemplos de ligandos incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), Chiraphos, y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno. La reacción puede realizarse en un solvente tal como, pero no se limita a, agua, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o las mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada y, opcionalmente, en un horno microondas.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (18) pueden prepararse al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (15) con los compuestos de ácido borónico de la fórmula (17), en donde R^2 es como se describe en la presente (o los equivalentes de éster borónico), bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía. La reacción típicamente requiere el uso de una base y un catalizador. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, *t*-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Los ejemplos de catalizadores incluyen, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). La reacción puede realizarse en un solvente tal como, pero no se limita a, agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares o la mezcla de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada y, opcionalmente, en un horno microondas.

Esquema 4



Como se describe en el Esquema 4, los compuestos de la fórmula (19), en donde A^1 y R^1 son como se describen en la presente descripción, y R es un grupo alquilo, pueden tratarse con tribromuro de benciltrimetilamonio para proporcionar los compuestos de la fórmula (20). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente tal como, pero no se limita al, tetrahidrofurano, agua, o la mezcla de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (21) pueden prepararse al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (20) con los compuestos de organozinc de la fórmula (16), en donde R^2 es como se describe en la presente descripción, bajo las condiciones de acoplamiento de Negishi conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía. La reacción requiere típicamente el uso de un catalizador de paladio o níquel, y puede requerir el uso de un ligando. Los ejemplos de catalizadores incluyen, pero no se limitan a, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPentCl), tetraquis(trifenilfosfina)níquel(0), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y acetato de paladio (II). Los ejemplos de ligandos incluyen, pero no se limitan a, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), Chiraphos, y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno. La reacción puede realizarse en un solvente tal como, pero no se limita a, agua, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o las

mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada y, opcionalmente, en un horno microondas.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (21) pueden prepararse al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (20) con los compuestos de ácido borónico de la fórmula (17), en donde R^2 es como se describe en la presente descripción (o los equivalentes de éster borónico), bajo las condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía. La reacción típicamente requiere el uso de una base y un catalizador. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, *t*-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Los ejemplos de catalizadores incluyen, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) diclorometano, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). La reacción puede realizarse en un solvente tal como, pero no se limita a, agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares o la mezcla de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada y, opcionalmente, en un horno microondas.

Los ésteres de la fórmula (21) pueden hidrolizarse en una solución acuosa de hidróxido para proporcionar los compuestos de la fórmula (22). La reacción se realiza típicamente en un solvente tal como, pero no se limita a, metanol, tetrahidrofurano, o las mezclas de los mismos, y puede realizarse a temperatura ambiente o una temperatura elevada.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula (22) pueden acoplarse con las sulfonamidas de la fórmula (6) como se describe en el Esquema 1, en donde R^3 es como se describe en la presente descripción, para proporcionar los compuestos de la fórmula (18), que son representativos de los compuestos de la Fórmula (I).

Procedimientos químicos sintéticos

Lista de abreviaturas usadas en la sección de ejemplos: min para minuto; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCI para desorción por ionización química; DMSO para dimetilsulfóxido; EDCI para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; ESI para ionización por electrospray; HATU para 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; MS para espectrometría de masas; NMR para resonancia magnética nuclear; wt para peso, y UPLC para cromatografía líquida de ultra alto rendimiento.

Los compuestos de la invención y la descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique de cualquier otra manera. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante los procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección se conocen bien en la técnica (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición; Greene, T W y Wuts, P G M, Eds.; Wiley-Interscience: Nueva York, 1991).

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de los compuestos de la invención y la descripción tal como se definió anteriormente y los ejemplos comparativos. Los compuestos de la invención y la descripción puede prepararse a partir de los materiales de partida y los reactivos conocidos o disponibles comercialmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos eran de grado comercial y se usaron como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique de cualquier otra manera. Se usaron solventes anhidros disponibles comercialmente para las reacciones realizadas en atmósfera inerte. Los solventes de grado reactivo se usaron en todos los demás casos, a menos que se especifique de cualquier otra manera. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice 60 (35-70 μ m). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo mediante el uso de placas de gel de sílice F-254 previamente recubiertas (espesor 0,25 mm). Los espectros de ^1H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Advance 300 NMR (300 MHz), un espectrómetro Agilent 400 MHz NMR o un 500 MHz NMR. Los cambios químicos (δ) para los espectros de ^1H NMR se informaron en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, CHCl_3 (δ 7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se dieron como singlete (s), doblete (d), doblete de cuartetos (dq), triplete (t), cuarteto (q), quinteto (quin), multiplete (m) y ancho (br). Los espectros de MS por electrospray se obtuvieron en un espectrómetro LC/MS de la plataforma Waters o con un UPLC Waters Acquity H-Class acoplado a un espectrómetro Waters Mass detector 3100. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 mm ID x 50 mm l, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 mm ID x 30 mm l,

o Waters Xterra® MS 5 µm C18, 100 x 4,6 mm. Los métodos fueron mediante el uso de los gradientes de CH₃CN/H₂O (H₂O contiene 0,1 % de CF₃CO₂H o 0,1 % de NH₃) o los gradientes de CH₃OH/H₂O (H₂O contiene 0,05 % de CF₃CO₂H). El calentamiento por microondas se realizó con un Iniciador Biotage®.

5 Métodos de purificación de fase inversa

Método del Ácido Trifluoroacético

10 Las muestras se purificaron mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/min (0-1,0 min 5 % A, 1,0-8,5 min gradiente lineal 5-100 % A, 8,5-11,5 min 100 % A, 11,5-12,0 min gradiente lineal 95-5 % A).

Método TFA6 LC/MS preparativa

15 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 40 mL/min (0-0,5 min 15 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 15-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-15 % A, 9,1-10 min 15 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.

Método TFA8 LC/MS preparativa

30 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y de ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 40 mL/min (0-0,5 min 35 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 35-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-35 % A, 9,1-10 min 35 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.

Método TFA10 LC/MS preparativa

40 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 30 mL/min (0-0,2 min 5 % A, 0,2-3,0 min gradiente lineal 5-100 % A, 4,1-4,5 min 100-5 % A, 4,5-5,0 min 5 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.

Método AA6 LC/MS preparativa

50 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 40 mL/min (0-0,5 min 15 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 15-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-15 % A, 9,1-10 min 15 % A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.

Método AA7 LC/MS preparativa

60 Las muestras se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y acetato de amonio al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 40 mL/min (0-0,5 min 25 % A, 0,5-8,0 min gradiente lineal 25-100 % A, 8,0-9,0 min 100 % A, 7,0-8,9 min 100 % A, 9,0-9,1 min gradiente lineal 100-25 % A, 9,1-10 min 25 % A). Se usó un

sistema de purificación personalizado, que consta de los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; Módulo Manométrico Gilson 806; Detector Gilson UV/Vis 155; Caja de interfaz Gilson 506C; Colector de fracciones Gilson FC204; Divisor activo Agilent G1968D; y espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. El sistema se controló mediante una combinación del software Thermo Xcalibur 2.0.7 y una aplicación personalizada escrita internamente con Microsoft Visual Basic 6.0.

Los siguientes Ejemplos pueden usarse con fines ilustrativos. Cualquiera de los Ejemplos que no se encuentren dentro de las reivindicaciones se proporcionan solo con fines de referencia.

Ejemplo I-1

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida Ejemplo I-1A

bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II)

Un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética en una atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de indio(III) (0,323 g, 1,460 mmol) y zinc lavado con ácido (7,32 g, 112 mmol) y luego se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Se añadió tetrahidrofurano (70 mL). Se añadió bromo (0,201 mL, 3,93 mmol) en una sola porción dando como resultado un leve aumento de la temperatura. La mezcla se calentó a 55 °C y se agitó rápidamente bajo una atmósfera de nitrógeno. En un matraz separado, se purgó una solución de 1-bromociclopropanocarboxilato de metilo (6,54 mL, 56,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla se añadió a la suspensión de zinc en una sola porción mediante una cánula. La reacción se calentó a 55 °C durante una hora. Mediante el uso del método de titulación descrito en Knochel, P.; Krasovskiy, A. *Synthesis* 2006, 2006 (05), 0890-0891, se determinó que la solución era 0,47 M y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Ejemplo I-1B

1-(2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,086 g, 0,094 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (0,133 g, 0,187 mmol) y tetrahidrofurano (144 mL) bajo nitrógeno. Se añadió 1-bromo-2-metoxibenceno (2,313 mL, 18,71 mmol) y la solución resultante se trató con una solución 0,47 M del Ejemplo I-1A (bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II)) (47,8 mL, 22,46 mmol) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo 0-20 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, *J* = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 1,1, 7,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,60 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,11 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-1C

1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-1B (1-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (3,88 g, 18,81 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (7,72 g, 19,80 mmol) en tetrahidrofurano (58,8 mL) y agua desgasificada (35,3 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo acuoso resultante se extrajo con metil *tert*-butil éter (850 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,64 - 1,61 (m, 2H), 1,14 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo I-1D

ácido 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

El Ejemplo I-1C (48 mg, 0,17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (600 µL) y metanol (600 µL), se trató con 3 M NaOH acuoso (300 µL) y se calentó a 50 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre 1 M ácido cítrico acuoso (2 mL) y metil *tert*-butil éter. La fase acuosa separada se extrajo con metil *tert*-butil éter adicional. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El material crudo se disolvió en metil *tert*-butil éter, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, dimetil sulfóxido-*d*₆) δ ppm 7,40 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H),

7,31 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,41 - 1,38 (m, 2H), 1,06 - 1,03 (m, 2H). MS (ESI-) m/z 269/271 (M-H)⁻.

Ejemplo I-1E

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo I-1D (ácido 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (43 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,32 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmol) en diclorometano anhidro (500 μ L) se añadió naftaleno-1-sulfonamida (40 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 30× 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para dar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,54 - 8,50 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 3H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 1,25 - 1,22 (m, 2H), 0,99 - 0,96 (m, 2H). MS (ESI) $m/z = 460/462$ (M+H)⁺.

Ejemplo I-2

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-1 (30 mg, 0,065 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (0,4 mL). Se añadió PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), 5,60 mg, 0,0065 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,2 mL), seguido por la adición de bromuro de ciclobutilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,4 mL, 0,2 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético para producir el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 2H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,43 (p, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,27 - 1,23 (m, 2H), 0,96 - 0,92 (m, 2H). MS (APCI) m/z 436,1 (M+H)⁺.

Ejemplo I-3

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-3A

2-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)acetonitrilo

3-(Bromometil)-5-ciclobutil-2-metoxipiridina (3,6 g, 14,05 mmol) en etanol (60 mL) se trató con una solución de cianuro de sodio (0,758 g, 15,46 mmol) en agua (6,00 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por una hora. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 50 g, se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano mediante el uso de 0-50 % en un gradiente para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,96 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,55 (dq, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,50 (dtdd, $J = 10,2, 9,5, 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,17 - 1,99 (m, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 1H). MS (ácido trifluoroacético/APCI+) m/z 203 (M+H)⁺.

Ejemplo I-3B

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A 2-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)acetonitrilo (2,5 g, 12,36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) se añadió hidruro de sodio (1,483 g, 37,1 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el burbujeo disminuyó. A la mezcla se añadió lentamente 1,2-dibromoetano (1,278 mL, 14,83 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente por una hora. Se añadió diclorometano (50 mL). La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g, se eluyó con acetato de etilo/metanol en hexano a 0-60 %, proporcionó el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 229 (M+H)⁺.

Ejemplo I-3C

ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

A 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (1,7 g, 7,45 mmol) en etanol (10 mL) se añadió hidróxido de sodio (2,5 g, 62,5 mmol) en agua (10 mL) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 90 °C por 16 horas. El

solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 25 g, se eluyó con acetato de etilo/metanol (1:1) en hexano (0-60 %) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,91 (dd, $J = 2,4$, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,4$, 0,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 2,15 - 1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,67 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H), 1,15 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 248 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-3D

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)- N -((2-metilquinolin-5-il)sulfonil)ciclopropanocarboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol), N^1 -((etilimino)metileno)- N^3,N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (75 mg, 0,485 mmol) y N,N -dimetilpiridin-4-amina (59,3 mg, 0,485 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a 50 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con metanol en acetato de etilo a 0-10 % gradiente para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 8,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,24 (dtd, $J = 10,5$, 8,1, 2,5 Hz, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,66 (s, 2H). MS (ESI+) m/z 452 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-4

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)- N -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol) y N^1 -((etilimino)metileno)- N^3,N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (75 mg, 0,485 mmol) y N,N -dimetilpiridin-4-amina (59,3 mg, 0,485 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y se añadió quinolina-5-sulfonamida (55,6 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,81 (s, 1H), 9,06 (dd, $J = 4,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dt, $J = 8,9$, 1,2 Hz, 1H), 8,41 - 8,28 (m, 2H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,8$, 4,2 Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,26 (qt, $J = 8,1$, 2,5 Hz, 2H), 2,12 (pd, $J = 9,1$, 8,7, 2,5 Hz, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 2H), 1,28 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,02 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 438 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-5

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)- N -(naftaleno-1-sulfonil) ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol), N^1 -((etilimino)metileno)- N^3,N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (75 mg, 0,485 mmol) y N,N -dimetilpiridin-4-amina (59,3 mg, 0,485 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió naftaleno-1-sulfonamida (55,3 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C por dos horas. El solvente se eliminó, y el residuo se disolvió en metanol (2 mL) y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 8,59 - 8,49 (m, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,47 (q, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,25 (dtt, $J = 10,9$, 7,8, 2,8 Hz, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,28 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,00 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 437 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-6

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)- N -(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol) y N^1 -((etilimino)metileno)- N^3,N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (75 mg, 0,485 mmol) y N,N -dimetilpiridin-4-amina (59,3 mg, 0,485 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-sulfonamida (56,7 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C por dos horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (2 mL). La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,22 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 7,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (p, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,26 (qt, $J = 8,1$, 2,5 Hz, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,96 (tq, $J = 10,5$, 8,4 Hz, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,75 (dt, $J = 11,1$, 5,6 Hz, 2H), 1,38 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,06 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 442 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-7

1-(2,6-dimetoxifenil)- N -(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-7A

1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

2-Bromo-1,3-dimetoxibenceno (80 mg, 0,369 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (4,2 mL) y se añadieron Q-Phos (pentafenil(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, 5,24 mg, 7,37 μ mol) y Pd(dba)₂ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 4,24 mg, 7,37 μ mol). Una solución recién preparada de 0,26 M Ejemplo I-1A ((bromuro de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II)) en tetrahidrofurano (2,078 mL, 0,553 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se agitó por tres horas a temperatura ambiente, en cuyo momento el material de partida se consumió. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 mL) y se extrajo con metil *tert*-butil éter. La fase orgánica se concentró y el residuo crudo se sometió a cromatografía en sílice (0 - 40 % metil *tert*-butil éter/heptanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,58 (s, 3H), 1,68 - 1,64 (m, 2H), 1,14 - 1,11 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 237 (M+H)⁺.

Ejemplo I-7B

ácido 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

Ejemplo I-7A (64 mg, 0,27 mmol) se añadió a isopropanol (1,5 mL), se trató con 3 M NaOH acuoso (500 μ L) y se calentó a 70 °C por 24 horas. Se añadió 3 M NaOH acuoso adicional (200 μ L) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C por otras cinco horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido trifluoroacético y se extrajo con metil *tert*-butil éter. Los extractos combinados se lavaron con 1 M ácido cítrico acuoso y se concentraron. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título impuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 7,19 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,00 - 0,93 (m, 2H). MS (DCI) *m/z* 240 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo I-7C

1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una mezcla del Ejemplo I-7B (ácido 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (34 mg, 0,1 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (69 mg, 0,36 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg, 0,21 mmol) en diclorometano anhidro (500 μ L) se añadió naftaleno-1-sulfonamida (44 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 30x 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,07 (s, 1H), 8,57 - 8,52 (m, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,08 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 3H), 7,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 6H), 1,40 - 1,36 (m, 2H), 0,92 - 0,88 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo I-8

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-8A

ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

A 3-bromo-2-metoxi-5-(trifluorometil)piridina [CAS # 124432-63-9] (2 g, 7,81 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano seco se añadió Q-Phos (pentafenil(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, 0,122 g, 0,172 mmol) y Pd(dba)₂ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 0,143 g, 0,156 mmol). Una solución recién preparada de bromuro de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (2,86 g, 11,72 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mmol/mL, 30 mL) se añadió mediante una cánula de acero inoxidable con presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora. Diclorometano (30 mL) y NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) se añadió y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 50 g, se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano a un gradiente de 0-50 % para proporcionar 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo, HTP-LC/MS (APCI), *m/z* = 276 (M+H)⁺. 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo se disolvió en metanol (6 mL) e hidróxido de litio (1,096 g, 45,8 mmol) en agua (1 mL). La mezcla se agitó a 50 °C por 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se ajustó el pH a 1~2 añadiendo 2 N HCl acuoso. La mezcla se extrajo usando diclorometano y metanol (10:1). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron hasta secarse, y se secaron en un horno para proporcionar el compuesto del título. HTP-LC/MS (APCI+) *m/z* 262,18 (M+H)⁺.

Ejemplo I-8B

1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-N-(naftalen-1-ilsulfonil)ciclopropanocarboxamida

5 Una mezcla de ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (65 mg, 0,249 mmol), *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (77 mg, 0,498 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (60,8 mg, 0,498 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió naftaleno-1-sulfonamida (56,7 mg, 0,274 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,86 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,30 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,09 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). MS (ESI⁺) *m/z* 451 (M+H)⁺.

15 Ejemplo I-9

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

20 Una mezcla del Ejemplo I-26A (300 mg, 1,052 mmol), *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (327 mg, 2,104 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (257 mg, 2,104 mmol) en diclorometano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (246 mg, 1,157 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,12 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,21 (dt, *J* = 12,3, 8,7 Hz, 2H), 1,73 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,61 (p, *J* = 6,2 Hz, 2H). MS (ESI⁺) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Ejemplo I-10

30 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-26B (70 mg, 0,269 mmol), *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,538 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (65,7 mg, 0,538 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (62,8 mg, 0,296 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 10,85 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,49 (s, 4H), 3,07 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,61 (dddd, *J* = 12,5, 7,9, 5,7, 2,4 Hz, 2H), 2,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,50-3,44 (ddt, *J* = 14,9, 10,6, 6,0 Hz, 1H), 2,12 (pd, *J* = 9,4, 8,7, 5,5 Hz, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 3H), 1,55 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H). MS (ESI⁺) *m/z* 455 (M+H)⁺.

Ejemplo I-11

45 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de 4 mL se añadió el Ejemplo I-1D (75 mg, 0,277 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (106 mg, 0,553 mmol), y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (37,2 mg, 0,304 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadió 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (64,6 mg, 0,304 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 8 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,46 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,06 6,99 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21 3,14 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,77 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,06 1,02 (m, 2H). MS (APCI⁺) *m/z* 464,9 (M+H)⁺.

Ejemplo I-12

60 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-12A

65 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla del Ejemplo I-1C (1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (48 mg, 0,168 mmol), ciclopentiltrimetilfluoroborato de potasio (29,9 mg, 0,202 mmol), acetato de paladio(II) (3,78 mg, 0,017 mmol), butil di-1-adamantilfosfina (9,05 mg, 0,025 mmol), y Cs_2CO_3 (165 mg, 0,505 mmol) se añadió a tolueno (0,9 mL) y agua (0,11 mL). La mezcla se trató con una corriente de nitrógeno por 1 minuto. La mezcla se agitó a 80 °C por 23 horas, se enfrió y se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y 1 M HCl acuoso (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL). Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 25 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,97 - 6,93 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,83 (tt, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 1,59 - 1,57 (m, 2H), 1,11 - 1,08 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 2H), 0,63 - 0,59 (m, 2H). LC/MS (APCI+) m/z 247 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo I-12B

ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo I-12A (1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (34,2 mg, 0,139 mmol) en tetrahidrofurano (~1,5 mL) se diluyó con metanol (~1,5 mL), se trató con 1 M NaOH acuoso (~1 mL), y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se calentó hasta 60 °C por 20 minutos, se trató con 3 M NaOH acuoso (~1 mL), se calentó hasta 60 °C por 1 hora, se enfrió, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (40 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,97 - 6,94 (m, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,82 (tt, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 1,63 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,16 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 0,90 - 0,85 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H).

Ejemplo I-12C

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo I-12B (ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (15 mg, 0,065 mmol), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) (24,76 mg, 0,129 mmol) y naftaleno-1-sulfonamida (14,72 mg, 0,071 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (8,68 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó por 2 días. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (75 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (~10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 10 % a 100 % [9:1 diclorometano: [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O]] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,41 (s, 1H), 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 2H), 8,13 - 8,08 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,84 (tt, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 0,93 (bs, 2H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,62 - 0,57 (m, 2H). LC/MS (APCI+) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo I-13

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo I-12B (ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (15 mg, 0,065 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,76 mg, 0,129 mmol) y quinolina-5-sulfonamida (14,79 mg, 0,071 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (8,68 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó por 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 4-dimetilaminopiridina (~5 mg) adicional y quinolina-5-sulfonamida (~10 mg) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (75 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (~10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,56 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 1,6, 4,1 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 1,1, 8,8 Hz, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 4,2, 8,8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,84 (tt, J = 5,1, 8,5 Hz, 1H), 1,21 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 2H), 0,89 - 0,85 (m, 2H), 0,62 - 0,58 (m, 2H). LC/MS (APCI+) m/z 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo I-14

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-14A

1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla del Ejemplo I-1C (1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (0,31 g, 1,087 mmol), acetato de potasio (0,534 g, 5,44 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,828 g, 3,26 mmol) en dioxano (15 mL) se purgó al vacío con nitrógeno varias veces, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano, (0,089 g, 0,109 mmol) y se calentó por 16 horas a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (~75 mL) y solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (15 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (~25 mL). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 10 % a 30 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (dd, *J* = 1,7, 8,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,58 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,14 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 333 (M+H)⁺.

Ejemplo I-14B

1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-14A (1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (136 mg, 0,409 mmol) en metanol (4 mL) se trató con 30 % peróxido hidrógeno acuoso (418 µL, 4,09 mmol) y se agitó por 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (~50 mL) y agua (~25 mL). Las capas se separaron. La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,75 M solución acuosa de sodio tiosulfato pentahidrato (5,1 mL, 4,09 mmol). La mezcla bifásica se trató con 1 M HCl acuoso hasta que la capa acuosa se acidificó. La capa metil *tert*-butil éter se aisló, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,74 - 6,70 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,59 - 1,57 (m, 2H), 1,10 - 1,08 (m, 2H).

Ejemplo I-14C

1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-14B (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (27 mg, 0,121 mmol), carbonato de cesio (198 mg, 0,607 mmol) y 2-bromopropano (57,0 µL, 0,607 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se trató con yoduro de sodio (1,821 mg, 0,012 mmol), se calentó hasta 60 °C por 30 minutos, se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (30 mL) y agua (15 mL). Las capas se separaron. La capa metil *tert*-butil éter se lavó con agua (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 10 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,77 (s, 3H), 4,42 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,58 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,10 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-14D

ácido 1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo I-14C (1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (15 mg, 0,057 mmol) en tetrahidrofurano (~ 1,5 mL) se diluyó con metanol (~1,5 mL), se trató con 3 M NaOH acuoso (~1 mL) se calentó hasta 60 °C por 2 horas, se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (40 mL) y 1 M HCl acuoso (10 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,79 - 6,76 (m, 3H), 4,40 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,63 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,16 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo I-14E

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo I-14D (ácido 1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (15 mg, 0,060 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22,98 mg, 0,120 mmol) y quinolina-5-sulfonamida (18,72 mg, 0,090 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (14,64 mg, 0,120 mmol). La mezcla se agitó por 80 minutos. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 0,2 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (~10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,62 (bs, 1H), 9,04 (dd, *J* = 1,5, 4,1 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 2H), 7,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 4,2, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,47 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,22 - 1,19 (m, 2H), 0,97 - 0,91 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-15

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

5 Ejemplo I-15A

ácido 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

10 A 3-bromo-2-metoxi-5-metilpiridina [(CAS #717843-56-6] (1,0 g, 4,95 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano seco se añadió Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno) (0,077 g, 0,109 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,091 g, 0,099 mmol). Una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (2,419 mL, 9,90 mmol) en tetrahidrofurano (0,45 mmol/mL, 17 mL) se añadió mediante una cánula de acero inoxidable bajo presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 40 minutos. Se añadieron diclorometano y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 40 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a gradiente de 0-50 % para producir 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo que se disolvió en metanol (10 mL) y 6M hidróxido de litio acuoso (3 mL) y se agitó a 50 °C por 15 horas. El solvente se eliminó, y se añadió agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa acuosa se ajustó pH 1~2 y se extrajo con diclorometano (30 mL x 3), y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que se usó en siguiente etapa sin purificación adicional. MS (APCI+) *m/z* 208 (M+H)⁺.

Ejemplo I-15B

25 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,241 mmol) del Ejemplo I-15A y *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (74,9 mg, 0,483 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (59,0 mg, 0,483 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y luego se añadió naftaleno-1-sulfonamida (55,0 mg, 0,265 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,49 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,23 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,94 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). MS(ESI+) *m/z* 397 (M+H)⁺.

Ejemplo I-16

40 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-11 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL). Se añadió PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), 11,2 mg, 0,013 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,2 mL). Bromuro de ciclobutilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,77 mL, 0,39 mmol, 3,0 eq) se añadió y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) ppm δ ppm 7,18 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,17 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 1,71 (m, 6H), 1,38 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,03 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 441,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-17

55 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-18 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL). Se añadió PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), 11,2 mg, 0,013 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,2 mL). Bromuro de ciclobutilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,77 mL, 0,39 mmol, 3,0 eq) se añadió y la reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 8 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,96 (dt, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,11 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,24 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,95 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 437,0 (M+H)⁺.

Ejemplo I-18

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-18 se preparó usando procedimiento general descrito en Ejemplo 1-11, se sustituyó quinolina-5-sulfonamida por 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,07 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,94 (dt, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,47 - 8,29 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,25 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,00 (q, J = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 460,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-19

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*α*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-19 se preparó usando el procedimiento general descrito en Ejemplo 1-11, se sustituyó pirazolo[1,5-*α*]piridina-4-sulfonamida por 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonamida y Ejemplo I-3C por el Ejemplo I-1D. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,96 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,46 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,05 (q, J = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 427,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-20

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-20 se preparó usando el procedimiento general descrito en Ejemplo 1-11, se sustituyó 1-metil-1*H*-indol-7-sulfonamida por 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonamida y Ejemplo I-3C por el Ejemplo I-1D. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 - 3,39 (m, 4H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,38 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,07 (q, J = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) 440,1 *m/z* (M+H)⁺.

Ejemplo 1-21

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

1*H*-Indol-4-sulfonamida (21,8 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) se cargó en un vial de 4 mL. Ejemplo I-3C (25 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq), 4-dimetilaminopiridina (13,6 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (38,4 mg, 0,20 mmol, 2,0 eq) se combinaron y se disolvieron en 0,5 mL diclorometano. La solución existente se añadió al vial de 4 mL que contenía 1*H*-indol-4-sulfonamida. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 1,87 (m, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,28 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,02 - 0,97 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 426,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-22

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo 1-22 se preparó usando el procedimiento general descrito en Ejemplo 1-21, se sustituyó ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico del Ejemplo I-8A por el Ejemplo I-3C. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 11,62 (s, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,74 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,72 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,29 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,07 (q, J = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 440,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-23

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*α*]piridina-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

Ejemplo 1-23 se preparó como se describió en el Ejemplo I-30D, se sustituyó Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico, y pirazolo[1,5-*α*]piridina-4-sulfonamida por naftaleno-1-sulfonamida. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,19 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,3,

2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 2,37 - 2,07 (m, 6H), 2,06 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 3H). MS (APCI) m/z 440,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-24

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-24 se preparó como se describió en el Ejemplo I-30D, se sustituyó Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico, y 1-metil-1*H*-benzo[d]imidazole-7-sulfonamida por naftaleno-1-sulfonamida. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 3H). MS (APCI) m/z 454,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-25

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

Ejemplo 1-25 se preparó como se describió en el Ejemplo I-30D, se sustituyó Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico, y 1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonamida por naftaleno-1-sulfonamida. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,51 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,35 - 2,08 (m, 6H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 3H). MS (APCI) m/z 454,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-26

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

Ejemplo I-26A

ácido 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanocarboxílico

A ácido 1-(2-metoxifenil)ciclobutanocarboxílico [CAS # 74205-38-2] (920 mg, 4,46 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (873 mg, 4,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con metanol en acetato de etilo (0-10 % a gradiente) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI⁺) m/z 241 (M-COOH)⁺.

Ejemplo I-26B

ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclobutano-1-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo I-26A (200 mg, 0,701 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (PdCl₂(dppf)₂, 57 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se desgasificó burbujeando una corriente de nitrógeno a través de la suspensión. Se añadió bromuro de ciclobutilzinc(II) (1 mL, 0,5 M en tetrahidrofurano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía, se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano a un gradiente de 0-60 % para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI⁺) m/z 215 (M-COOH)⁺.

Ejemplo I-26C

1*H*-indazol-4-sulfinato

Un vial de microondas de 20 mL se cargó con 4-bromo-1*H*-indazol (500 mg, 2,54 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio-1,4-disulfinato (610 mg, 2,54 mmol) y PdCl₂(AmPhos)₂(bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio(II), 90 mg, 0,127 mmol). Se añadió una mezcla de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (1,640 mL, 7,61 mmol) en isopropil-alcohol anhidro (IPA) (10 mL). El vial se selló con una tapa de Teflon, se roció por 5 minutos con nitrógeno y se sometió a condiciones de microondas a 110 °C por 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para dar la solución del producto del título crudo. LC/MS (ESI⁺) m/z 183,1 (M+H)⁺.

Ejemplo I-26D

1*H*-indazol-4-sulfonamida

A una solución de 1*H*-indazol-4-sulfonato crudo (1 g, 5,52 mmol) en alcohol de isopropilo (20 mL), se añadió agua (40 mL). Después se añadieron acetato trihidrato de sodio (2,253 g, 16,56 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (1,872 g, 16,56 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por CombiFlash® cromatografía (H₂O (0,01 % ácido trifluoroacético) (A)/ metanol (B), gradiente de 5 %-30 % de B a 10 minutos-20 minutos para proporcionar el compuesto del título y se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I-26E

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo I-30D, se substituyó Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico, y 1*H*-indazol-4-sulfonamida por naftaleno-1-sulfonamida. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,58 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 3,45 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 2H), 2,17 - 2,04 (m, 4H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H). MS (APCI) *m/z* 439,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-27

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-27 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-16, se substituyó 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-((1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida del Ejemplo 1-9 por el Ejemplo 11, y bromuro de ciclopropilzinc por bromuro de ciclobutilzinc. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,14 - 6,98 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,06 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,64 - 2,48 (m, 4H), 2,43 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,67 (m, 2H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 0,99 - 0,82 (m, 2H), 0,74 - 0,56 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 441,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-28

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-28A

1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una mezcla de bis(dibencilidenoacetona)paladio (81 mg, 0,14 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno) (100 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se añadió 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (1,05 mL, 7,0 mmol) seguido por ~ 0,4 M bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) en tetrahidrofurano (21 mL, ~ 8,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 1 M ácido cítrico acuoso (7 mL) y se diluyó con salmuera (7 mL) y heptano (15 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *tert*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en sílice (15 a 20 % metil *tert*-butil éter/heptanos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,81-6,76 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). MS (DCI) *m/z* 254 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo I-28B

ácido 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (473 mg, 2,00 mmol) del Ejemplo I-28A se colocó en isopropanol (12 mL), se trató con 3 M NaOH acuoso (4 mL) y se calentó a 55 °C por 15 horas. La reacción se redujo en volumen y se acidificó con 1 M ácido cítrico acuoso (10 mL). La suspensión resultante se extrajo con metil *tert*-butil éter y los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, y cada uno ya lavado se extrajo nuevamente una vez con metil *tert*-butil éter. Los compuestos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,98 (bs, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,40 1,37 (m, 2H), 1,04 1,00 (m, 2H). MS (ESI-) *m/z* 221 (M-H)⁻.

Ejemplo I-28C

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-ilsulfonil)ciclopropanocarboxamida

A una mezcla de ácido 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico (89 mg, 0,4 mmol) del Ejemplo I-28B, EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl, 153 mg, 0,80 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (54 mg, 0,44 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 mL) se añadió naftaleno-1-sulfonamida (104 mg, 0,50 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,46 (s, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 8,30-8,22 (m, 2H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 3H), 6,82 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,25-1,20 (m, 2H), 0,98-0,92 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 412 (M+H)⁺.

Ejemplo I-29

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico (23 mg, 0,10 mmol) del Ejemplo I-28B, quinolina-5-sulfonamida (25 mg, 0,12 mmol), EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl, 38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,11 mmol) se diluyó con anhidro *N,N*-dimetilacetamida (400 µL), se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y luego se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, 10 a 50 % gradiente de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,60 (bs, 1H), 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 9,00-8,96 (m, 1H), 8,35 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,24-1,20 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H). MS (ESI⁺) *m/z* 413 (M+H)⁺.

Ejemplo I-30

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-30A

3-bromo-*N,N*-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina

A una solución de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,575 g, 6,05 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió 3 mL de a 40 % solución acuosa de dimetilamina (1,704 g, 15,12 mmol). La mezcla se volvió turbia e inicialmente se enfrió per luego se calentó ligeramente, hasta aproximadamente 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La capa acuosa se extrajo con hexanos (3 x 5 mL) y los extractos se filtraron a través de a tapón de gel de sílice muy pequeño. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,40 (dq, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,01 - 7,81 (m, 1H), 3,14 (s, 6H). MS (APCI⁺) *m/z* 269 (M+H)⁺.

Ejemplo I-30B

1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo

En un vial de 4 mL se añadió Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)) (6,53 mg, 7,14 µmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno) (1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno) (5,07 mg, 7,14 µmol) en tetrahidrofurano (tetrahidrofurano) (5 mL). Se añadió 3-Bromo-*N,N*-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Ejemplo I-30A, 96 mg, 0,357 mmol) en tetrahidrofurano (0,500 mL). (bromuro de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,741 mL, 0,392 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en 5 mL NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con 2 x 5 mL metil *tert*-butil éter. La capa orgánica se concentró al vacío y se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo I-30C

ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

En un vial de 20 mL, 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (Ejemplo I-30B, 536 mg, 1,858 mmol) se disolvió en 10 mL 3:2 tetrahidrofurano:metanol. Se añadió hidróxido de litio (5 M solución acuosa, 1,858 mL, 9,29 mmol) y la reacción se agitó por 16 horas a 45 °C. La muestra se concentró al vacío, y se acidificó con 2 M HCl acuoso. El material se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 2-40 mL/minuto de 0-0,5 minuto con 5 % A, velocidad de flujo de 40 mL/minuto de 0,5-4,9 minuto con un gradiente lineal 5-100 % A, y velocidad de flujo de 40-2 mL/minuto de 4,9-5,0 minutos, para obtener compuesto del título.

Ejemplo I-30D

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de 4 mL se añadió ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo I-30C, 64 mg, 0,233 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (89 mg, 0,467 mmol), y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (31,4 mg, 0,257 mmol) en diclorometano (2 mL). Se añadió naftaleno-1-sulfonamida (53,2 mg, 0,257 mmol). La reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y la mezcla se purificó mediante el uso de HPLP de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 1 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,64 - 8,46 (m, 1H), 8,35 (dd, *J* = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,31 - 8,19 (m, 2H), 8,19 - 8,05 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,64 (s, 6H), 1,48 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,15 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 464,0 (M+H)⁺.

Ejemplo I-31

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-31A

etil 2-(2-metoxifenil)acrilato

Una solución de piruvato de etilo (4,47 mL, 40,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0 °C se trató gota a gota con 1 M bromuro de 2-metoxifenilmagnesio en tetrahidrofurano (20 mL, 20,00 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado (20 mL). La mezcla se concentró para eliminar la mayoría del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con metil *tert*-butil éter (2 x 50 mL). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno (50 mL), se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,80 g, 20,00 mmol), y, usando una trampa Dean-Starke, se calentó hasta 120 °C por 1 hora, y luego se calentó adicionalmente hasta 140 °C por 30 minutos. La mezcla se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (~50 mL) y solución de NaHCO₃ saturada acuosa (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 (ddd, *J* = 1,8, 7,5, 8,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,7, 7,4 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 1,1, 7,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 1,0, 8,3 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo I-31B

1-(2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

Una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,05 g, 18,41 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se trató con potasio *tert*-butóxido (2,065 g, 18,41 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. La mezcla se trató con una solución del Ejemplo I-31A (etil 2-(2-metoxifenil)acrilato) (2,92 g, 14,16 mmol) en tolueno (20 mL), se agitó a temperatura ambiente por 50 °C por 1 hora, se enfrió hasta 0 °C, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (100 mL) y 1 M HCl acuoso (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 (td, *J* = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,7, 7,5 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 1,1, 8,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,59 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-31C

1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

Una solución del Ejemplo I-31B (1-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (1,47 g, 6,67 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) y agua (desgasificada, 14 mL) se trató con tribromuro de benciltrimetilamonio (2,73 g, 7,01 mmol) y se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se eliminó en un vaporizador rotatorio y el residuo se extrajo con metil *tert*-butil éter (dos veces). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,34 (dd, *J* = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,58 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 299,301 (M+H)⁺.

Ejemplo I-31D

1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

Una mezcla del Ejemplo I-31C (1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (1,87 g, 6,25 mmol), acetato de potasio (3,07 g, 31,3 mmol) y bis(pinacolato)diboro (4,76 g, 18,75 mmol) en dioxano (90 mL) se purgó al vacío con nitrógeno varias veces, se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano, (0,510 g, 0,625 mmol) y se calentó por 16 horas a 100 °C bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (~ 75 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (~ 25 mL). Las capas combinadas de metil *tert*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,73 (dd, *J* = 1,5, 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,56 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,15 - 1,09 (m, 5H).

Ejemplo I-31E

1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato

Una solución del Ejemplo I-31D (1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (0,65 g, 1,877 mmol) en metanol (20 mL) se trató con solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (1,918 mL, 18,77 mmol). La mezcla se agitó por 16 horas. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter (100 mL), se lavó con 0,1 M HCl acuoso (2 x 100 mL), se lavó con una solución de sodio tiosulfato pentahidrato (5,13 g, 20,65 mmol) en agua (50 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,73 - 6,67 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,59 - 1,55 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 2H).

Ejemplo I-31F

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

Una solución del Ejemplo 1-31E (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato (37 mg, 0,157 mmol) y yodoetano (41,5 µL, 0,513 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se trató con dispersión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (18,79 mg, 0,470 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). Las capas se separaron y la capa de metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (~10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,78 - 6,74 (m, 3H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo 1-31G

ácido 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo I-31F (1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (33 mg, 0,125 mmol) en tetrahidrofurano (~ 1,5 mL) se diluyó con metanol (~ 1,5 mL), se trató con 3 M NaOH acuoso (~ 1 mL), se calentó a 70 °C por 90 minutos, se enfrió, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (40 mL) y 1 M HCl acuoso (10 mL). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,80 - 6,77 (m, 3H), 3,96 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,63 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,16 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-31H

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución del Ejemplo 1-31G (ácido 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (13 mg, 0,055 mmol), quinolina-5-sulfonamida (17,19 mg, 0,083 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (21,10 mg, 0,110 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se añadió 4-dimetilaminopiridina (13,44 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó por aproximadamente 72 horas. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 0,2 M HCl acuoso (15 mL). La capa de metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (~ 10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 9,04 (dd, *J* = 1,6, 4,2 Hz, 1H), 8,97 (dt, *J* = 1,2, 8,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 7,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 4,2, 8,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 2,9, 8,9 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,96 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,96 - 0,93 (m, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-32

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-32A

5 ácido 1-(5-ciclobutoxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo I-31E (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (41 mg, 0,174 mmol) y bromociclobutano (120 mg, 0,889 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se trató con dispersión 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (30 mg, 0,750 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, se calentó hasta 45 °C por 1 hora, se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (10 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 10 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 3H), 1,15 (t, *J* = 3,6 Hz, 2H).

Ejemplo I-32B

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo I-32A (ácido 1-(5-ciclobutoxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (8,6 mg, 0,033 mmol), quinolina-5-sulfonamida (10,24 mg, 0,049 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (12,57 mg, 0,066 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con 4-dimetilaminopiridina (8,01 mg, 0,066 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se diluyó con *N,N*-dimetilformamida y se purificó directamente por HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 μm, 30×100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, 5 - 95 % gradiente de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético] para producir el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 1,6, 4,2 Hz, 1H), 8,98 (dt, *J* = 1,1, 8,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,6, 8,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 4,2, 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,59 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 1H), 1,21 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,94 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-33

35 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-26B (60 mg, 0,230 mmol), *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (71,6 mg, 0,461 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (56,3 mg, 0,461 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (56,3 mg, 0,254 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 45 °C por 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC con el método de ácido trifluoroacético proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,51 (q, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (dt, *J* = 10,6, 7,5, 2,5 Hz, 2H), 2,22 - 2,06 (m, 4H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-34

1-(5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

50 Ejemplo I-34A

ácido 1-(5-(*tert*-butil)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

55 El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, se substituyó 2-bromo-4-(*tert*-butil)-1-metoxibenceno por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-34B

60 1-(5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Quinolina-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,10 mmol, 1,2 eq) se cargó en un vial de 4 mL y se añadió diclorometano (0,2 mL). ácido 1-(5-(*tert*-Butil)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (24,8 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) del Ejemplo I-34A se mezcló con una solución de clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (38,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 eq) y 4-dimetilaminopiridina (13,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (0,5 mL). La solución existente se combinó con la sulfonamida y la mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo

una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en 1:1 dimetilsulfóxido/metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 9,06 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 9,01 - 8,94 (m, 1H), 8,36 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,28 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,97 (q, *J* = 4,6 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 439,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-35

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-35A

ácido 1-(5-isopropil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó como se describió en el procedimiento del Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, se sustituyó 2-bromo-4-isopropil-1-metoxibenceno por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-35B

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Quinolina-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) se cargó en un vial de 4 mL y se añadió diclorometano (0,2 mL). ácido 1-(5-(Isopropil)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (23,4 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) del Ejemplo 35A se mezcló con una solución de clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (38,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 eq) y 4-dimetilaminopiridina (13,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (0,5 mL). La solución existente se combinó con la sulfonamida y la mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (1:1) y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 9,06 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,36 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,80 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,26 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,96 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 425,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-36

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo 1-36 se preparó como se describió en el Ejemplo I-34B, se sustituyó ácido 1-(4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico por el Ejemplo I-34A. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,07 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,96 (dt, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,42 - 8,27 (m, 2H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,28 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,97 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 443,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-37

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-37A

ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, se sustituyó 2-bromo-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno [CAS # 402-10-8] por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-37B

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo I-37B se preparó como se describió en el Ejemplo I-34B, se sustituyó ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carboxílico del Ejemplo I-37A por el Ejemplo I-34A. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,06 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (dt, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 2H), 7,96 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,29 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,02 (q, *J* = 4,6 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 451,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-38

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

5 Ejemplo I-38A

1-(3-bromo-4-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano

Una solución de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenol (0,511 g, 3,19 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (1,244 g, 3,19 mmol) en tetrahidrofurano (9) y agua desgasificada (6,00 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los compuestos volátiles se redujeron en volumen y la mezcla resultante se diluyó con 500 mL de metil *terc-butil* éter. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron a través de una almohadilla de algodón y se concentró para dar 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-bromofenol. El 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-bromofenol se trató con carbonato de potasio (0,662 g, 4,79 mmol), y sulfato de dimetilo (0,453 mL, 4,79 mmol) en acetona (15,96 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,0 mL, 5,73 mmol) y el solvente se eliminó. La mezcla se diluyó con agua y los compuestos orgánicos se separaron, se concentraron, y se purificaron usando un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 1-100 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,54 (s, 1H), 2,05 (s, 6H).

Ejemplo I-38B

ácido 1-(5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

25 El compuesto del título se preparó como se describió en el procedimiento del Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, se sustituyó 1-(3-bromo-4-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano del Ejemplo I-38A por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-38C

30 1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Quinolina-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) se cargó en viales de 4 mL y se añadió diclorometano (0,2 mL). ácido 1-(5-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (25,8 mg, 0,12 mmol, 1,0 eq) del Ejemplo I-38B se mezcló con una solución de clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (38,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 eq) y DMAP (4-dimetilaminopiridina, 13,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (0,5 mL). La solución existente se combinó con la sulfonamida y la mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7 para producir el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dt, *J* = 8,9, 1,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 2H), 7,95 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,25 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,95 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 449,0 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1-39

1-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

50 Ejemplo 1-39 se preparó como se describió en el Ejemplo I-34B, se sustituyó ácido de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonamida por quinolina-5-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,32 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,76 (p, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,14 - 0,95 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 443,1 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 1-40

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-40A

60 3-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehído

2-Bromo-1,3-dimetoxibenceno (2,22 g, 10,2 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (25 mL), se enfrió hasta cerca de -40 °C y se trató durante algunos minutos con 1 M TiCl₄ en diclorometano (15,3 mL, 15,3 mmol) seguido varios minutos después con dicloro(metoxi)metano (1,0 mL, 11,1 mmol). La mezcla de reacción y un frasco Dewar se cubrieron con aislamiento, se dejaron calentar lentamente hasta temperatura ambiente por 16 horas y luego se

vertieron en hielo. El producto se extrajo en diclorometano y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se sometieron a cromatografía en sílice (20 a 40 % metil *terc*-butil éter/heptano) para dar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,23 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,99 (s, 3H). EM (DCI) m/z 245/247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo I-40B

2-bromo-1,3-dimetoxi-4-metilbenceno

A ácido trifluoroacético (15 mL) agitado a -15 °C se añadió 3-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehído (980 mg, 4,0 mmol) del Ejemplo I-40A seguido inmediatamente por trietilsilano (3,2 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó en frío por seis minutos, se concentró bajo vacío, se filtró a través de sílice con cloroformo/heptano, se concentró nuevamente y se sometió a cromatografía a través de sílice (10 a 30 % cloroformo/heptano) para dar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,06 (dq, $J = 8,4, 0,75$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,27 (d, $J = 0,75$ Hz, 3H). MS (APCI) m/z 231/233 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo I-40C

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A bis(dibencilidenoacetona)paladio (29 mg, 0,050 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfinoferroceno) (36 mg, 0,051 mmol) se añadió bajo nitrógeno una solución de 2-bromo-1,3-dimetoxi-4-metilbenceno (578 mg, 2,50 mmol) del Ejemplo I-40B en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) seguido por $\sim 0,4$ M bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) en tetrahidrofurano (12,5 mL, ~ 5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 1 M ácido cítrico acuoso (4 mL) y se diluyó con salmuera (4 mL) y heptano (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *terc*-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se sometieron a cromatografía en sílice (15 a 20 % metil *terc*-butil éter/heptano) para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,06 (dq, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 2H). MS (DCI) $m/z = 268$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo I-40D

ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,57 g, 2,28 mmol) del Ejemplo I-40C se colocó en isopropanol (15 mL) dentro de una botella de HDPE (polietileno de alta densidad), se trató con 3 M NaOH acuoso (5 mL) y se calentó un día a 70 °C. Más 3 M NaOH acuoso (2 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó en un vial de microondas de vidrio a 140 °C por 80 minutos, se llevó a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con 1 M ácido cítrico acuoso (15 mL). El producto deseado se extrajo con metil *terc*-butil éter y los extractos combinados se lavaron dos veces con agua. El primer lavado se extrajo nuevamente una vez con metil *terc*-butil éter, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,07-7,04 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,19 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H). MS (ESI) $m/z = 235$ ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ejemplo I-40E

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (40 mg, 0,17 mmol) del Ejemplo I-40D, EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl, 65 mg, 0,34 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,19 mmol) en diclorometano anhidro (600 μL) se añadió naftaleno-1-sulfonamida (44 mg, 0,21 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente tres horas, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,43 (bs, 1H), 8,64-8,58 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 2H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 3H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H). MS (ESI) m/z 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo I-41

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (24 mg, 0,10 mmol) del Ejemplo I-40D, quinolina-5-sulfonamida (25 mg, 0,12 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,11 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilacetamida (600 μL) se agitó a temperatura ambiente

por 16 horas. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 10 a 60 % de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,56 (bs, 1H), 9,08-9,03 (m, 2H), 8,36-8,31 (m, 2H), 7,94 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-42

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (24 mg, 0,10 mmol) del Ejemplo I-40D, 1*H*-indol-4-sulfonamida (24 mg, 0,12 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,11 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilacetamida (600 µL) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 10 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % ácido trifluoroacético acuoso] para dar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CD₂Cl₂/CD₃OD) δ ppm 9,94 (bs, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,71-6,69 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,20-2,18 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,13-1,05 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-43

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (40 mg, 0,17 mmol) del Ejemplo I-40D, 2-metilquinolina-5-sulfonamida (47 mg, 0,21 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (65 mg, 0,34 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,19 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y luego se purificó por HPLC de fase inversa [Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 40 mL/minuto, gradiente de 10 a 60 % de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %] para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,09-2,08 (m, 3H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-44

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-44A

1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,029 g, 0,050 mmol) y Q-Phos (pentafenil(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno, 0,035 g, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (Aldrich, CAS # 23002-45-5) (0,359 mL, 2,487 mmol) seguido por una solución preparada recientemente bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,43 mL, 4,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a gradiente de 0-30 % durante un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 - 7,03 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,58 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 221 (M+H)⁺.

Ejemplo I-44B

ácido 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-44A (0,465 g, 2,111 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5,00 mL), metanol (5,00 mL) y agua (5 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,439 g, 10,98 mmol). Después 4 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 3 N HCl acuoso (aproximadamente 3,5 mL) hasta que el pH se acidificó. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,91 (s, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,99 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 207 (M+H)⁺.

Ejemplo I-44C

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

5 A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-44B (0,100 g, 0,485 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (0,186 g, 0,970 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-
 10 amina (0,065 g, 0,533 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (0,101 g, 0,485 mmol). Después 5 horas, la reacción se inactivó con 3,5 mL de 1 N HCl acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó
 con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-50 % durante un periodo de 10 minutos. El material crudo se trituroó con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm
 11,55 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dd, *J* = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* =
 7,4 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,76
 15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,93 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-45

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

20 Ejemplo I-45A

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

25 Una solución del Ejemplo I-46A (1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (25 mg, 0,112 mmol) y yoduro de etilo (31,8 µl, 0,394 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se trató con una dispersión al 60 % de
 hidruro de sodio en aceite mineral (13,50 mg, 0,337 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (30 mL) y 1 M HCl acuoso (10 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con agua
 30 (5 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,19 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (s,
 3H), 3,59 (s, 3H), 1,66 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).

Ejemplo I-45B

35 ácido 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

Una solución del Ejemplo I-45A (1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (25 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con 3 M NaOH acuoso (1 mL) y se calentó hasta 60 °C por
 40 30 minutos, se calentó hasta 80 °C por 8 horas, se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,4 Hz,
 2H), 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,71 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 - 1,19 (m, 2H).

Ejemplo 1-45C

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

50 Una solución del Ejemplo I-45B (ácido 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (21 mg, 0,089 mmol), clorhidrato de quinolina-5-sulfonamida (27,8 mg, 0,133 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (34,1 mg, 0,178 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con 4-dimetilaminopiridina (21,72 mg, 0,178 mmol) y se agitó
 durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (15 mL), se lavó con salmuera, se secó
 55 (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,25 (bs, 1H), 9,05 (dd, *J* = 1,6, 4,1 Hz, 1H), 9,00 - 8,97 (m, 1H), 8,34 (d, *J* =
 8,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,3, 7,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,5, 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 4,1, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* =
 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,79 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,39 (q, *J* = 4,3
 60 Hz, 2H), 0,92 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). LC/MS (APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-46

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

65 Ejemplo I-46A

1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-7A (1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (0,5 g, 2,116 mmol) en diclorometano (20 mL, anhidro) bajo nitrógeno a - 78 °C se trató con 1 M BBr₃ en diclorometano (2,96 mL, 2,96 mmol) durante aproximadamente tres minutos. La mezcla se agitó a - 78 °C por dos horas. La mezcla se vertió en rápidamente se agitó 1 M HCl acuoso (20 mL) a 0 °C durante ~ 30 segundos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se agitó, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (~ 25 mL). Las capas de diclorometano combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 15 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,0, 8,2 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 1,0, 8,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,75 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,17 (q, J = 3,8 Hz, 2H).

Ejemplo I-46B

1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-46A (1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (25 mg, 0,112 mmol) y (yodometil)ciclopropano (102 mg, 0,562 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se trató con una dispersión 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (13,50 mg, 0,337 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (30 mL) y 1 M HCl acuoso (10 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con agua (5 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,54 - 6,48 (m, 2H), 3,84 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 1,69 - 1,66 (m, 2H), 1,27 - 1,19 (m, 1H), 1,18 - 1,15 (m, 2H), 0,59 - 0,54 (m, 2H), 0,35 - 0,30 (m, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 277 (M+H)⁺.

Ejemplo I-46C

ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

Una solución del Ejemplo I-46B (1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (25 mg, 0,090 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con 3 M NaOH acuoso (1 mL), se calentó hasta 60 °C por 30 minutos, se calentó hasta 80 °C por 8 horas, se enfrió y se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,53 - 6,48 (m, 2H), 3,84 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,73 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,19 (m, 3H), 0,61 - 0,55 (m, 2H), 0,36 - 0,31 (m, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 263 (M+H)⁺.

Ejemplo I-46D

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo I-46C (ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico) (21,4 mg, 0,082 mmol), clorhidrato de quinolina-5-sulfonamida (25,5 mg, 0,122 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,3 mg, 0,163 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se trató con 4-dimetilaminopiridina (19,93 mg, 0,163 mmol) y se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (15 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,23 (bs, 1H), 9,04 (dd, J = 1,6, 4,2 Hz, 1H), 8,99 (dt, J = 1,3, 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,4, 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 4,1, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,41 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,95 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,81 - 0,72 (m, 1H), 0,26 - 0,21 (m, 2H), 0,07 - 0,03 (m, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-47

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-47A

1-(2-metoxi-6-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 2-bromo-1-metoxi-3-metilbenceno (Combi-Blocks CAS # 38197-43-2) (1,024 g, 5,09 mmol) en tetrahidrofurano (25,5 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,059 g, 0,102 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-

Pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (pentafenil(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 0,072 g, 0,102 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,4 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (25,5 mL, 10,19 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos y la temperatura interna se elevó desde 23,5 °C a 24,8 °C. La reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento este se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL), se diluyó con metil *terc*-butil éter (130 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 1-40 % de acetato de etilo/heptanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,54 (s, 2H). MS (ESI+) *m/z* 221 (M+H)⁺, 243 (M+Na)⁺.

Ejemplo I-47B

1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-(2-metoxi-6-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-47A (0,551 g, 2,502 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (1,0656 g, 2,73 mmol) en tetrahidrofurano (7,82 mL) y agua desgasificada (4,69 mL) se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo resultante se diluyó con 100 mL de metil *terc*-butil éter. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (tt, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 1H).

Ejemplo I-47C

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-47B (233 mg, 0,779 mmol), carbonato de potasio (431 mg, 3,12 mmol), trimetilboroxina (436 µl, 3,12 mmol) en 1,4-dioxano (6676 µl) y agua (1113 µl) se desgasificó con nitrógeno burbujeante por 10 minutos. Se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano complejo (254 mg, 0,312 mmol). La reacción se calentó a 90 °C con agitación por 16 horas. El solvente se redujo en volumen y el material crudo se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de a 4 µm filtro de jeringa. El solvente se eliminó y el material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de 24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,77 (t, J = 3,3 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo I-47D

ácido 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropanocarboxílico

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-47C (0,165 g, 0,704 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL) y metanol (0,500 mL), y agua (0,5 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (0,197 g, 4,93 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, y a 70 °C por 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 12 N HCl acuoso (aproximadamente 1,0 mL) hasta que el pH se acidificó. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró, y el precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 11,22 (s, 1H), 7,06 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 1H), 1,13 - 1,00 (m, 1H).

Ejemplo I-47E

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-47D (52 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (91 mg, 0,472 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (28,8 mg, 0,236 mmol) en anhídrido dimetilacetamida (1mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (54,1 mg, 0,260 mmol). Después 16 horas la reacción se diluyó con 1 mL de cloruro de amonio acuoso saturado luego se inactivó con 0,5 mL de 1 N HCl acuoso para dar una mezcla turbia. La mezcla se extrajo con 3 x 2 mL de diclorometano usando un tubo extractor de compuestos acuosos/orgánicos. El solvente se eliminó y el material crudo se disolvió en dimetilsulfóxido y metanol (1:1) y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 %

A) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 9,34 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,73 (ddd, J = 10,0, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,52 (ddd, J = 9,9, 7,5, 4,5 Hz, 1H), 1,11 (ddd, J = 9,4, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 0,96 (ddd, J = 9,4, 7,5, 4,0 Hz, 1H). MS (APCI+) m/z 411 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-48

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-48A

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una mezcla de 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-47B (286 mg, 0,956 mmol), ciclopentiltrifluoroborato de potasio (170 mg, 1,147 mmol), acetato de paladio(II) (21,46 mg, 0,096 mmol), butil di-1-adamantilfosfina (51,4 mg, 0,143 mmol), y carbonato de cesio (934 mg, 2,87 mmol) se enjuagó con nitrógeno, se combinó con tolueno (5295 μL , 49,7 mmol) y se desgasificó con una corriente de nitrógeno por 15 minutos. La mezcla se trató con agua desgasificada (637 μL , 35,4 mmol) y se agitó a 90 °C por 18 horas. El solvente se redujo en volumen y los compuestos orgánicos crudos se aplicaron directamente a un cartucho de 24 g de gel de sílice y se purificó usando un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), 0,64 - 0,49 (m, 2H).

Ejemplo I-48B

ácido 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-48A (0,171 g, 0,657 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL), metanol (0,500 mL), y agua (0,5 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (0,229 g, 5,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, luego a 70 °C por 5 horas. La reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 12 N HCl acuoso (aproximadamente 1,0 mL) hasta que el pH se acidificó. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno al vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,32 - 1,21 (m, 1H), 1,09 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 0,92 - 0,82 (m, 2H), 0,60 - 0,52 (m, 2H).

Ejemplo I-48C

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil) ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-48B (57 mg, 0,231 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (89 mg, 0,463 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (28,3 mg, 0,231 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilacetamida (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (53,0 mg, 0,255 mmol). Después 16 horas, la reacción se diluyó con 1 mL de agua y se inactivó con 0,5 mL de 1 N HCl acuoso. Se formó un precipitado. El precipitado se lavó con agua, se secó bajo una corriente de nitrógeno, se añadió a 1 mL de metanol, se calentó hasta disolverse, se enfrió, se filtró, se diluyó con 1 mL de dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm $\times$ 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,23 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75 (tdd, J = 11,6, 8,1, 4,7 Hz, 2H), 1,52 (ddd, J = 10,0, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 1,10 (ddd, J = 9,7, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 1,04 - 0,88 (m, 3H), 0,61 (ddt, J = 13,1, 9,3, 4,8 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 437 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-49

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-49A

1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,029 g, 0,050 mmol) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno (0,035 g, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (0,359 mL, 2,487 mmol) seguido por una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,43 mL, 4,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadieron acetato de etilo y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a gradiente de 0-30 % para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 - 7,03 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,58 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 221 (M+H)⁺.

Ejemplo I-49B

ácido 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

Ejemplo I-49A (0,465 g, 2,111 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL), metanol (5 mL) y agua (5 mL) se trató con hidróxido de sodio (0,439 g, 10,98 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C por 4 horas. El solvente se eliminó y el pH se ajustó a 1~2 añadiendo 2 N HCl acuoso. La lechada resultante se agitó vigorosamente y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno al vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,91 (s, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,38 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,99 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 189 (M+H-H₂O)⁺.

Ejemplo I-49C

terc-butil 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato

Di-*terc*-butil dicarbonato (5,33 mL, 22,95 mmol) se añadió a una solución de 4-bromo-1*H*-indol (3,00 g, 15,30 mmol) y DMAP (4-dimetilaminopiridina) (0,187 g, 1,530 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. La mezcla se dividió entre éter (100 mL) y agua (100 mL). La capa de éter se lavó con (3 x 50 mL) de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 75 mL de salmuera. La capa de éter se secó sobre magnesio sulfato, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice se eluyó con 1:100 acetato de etilo: éter de petróleo para producir el compuesto del título.

Ejemplo I-49D

N-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamonio 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-4-sulfinato

Un vial de microondas de 20 mL se cargó con *terc*-butil 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato (500 mg, 1,688 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio-1,4-disulfinato (406 mg, 1,688 mmol) y PdCl₂(AmPhos)₂ (bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio(II), 71,7 mg, 0,101 mmol). Se añadió una solución de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (1,091 mL, 5,06 mmol) en isopropil-alcohol anhidro (10 mL), el vial se selló con una tapa de Teflon, se roció por 5 minutos con nitrógeno y se sometió a condiciones de microondas a 110 °C por 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para dar el compuesto crudo del título solución que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) *m/z* 282,2 (M+H)⁺.

Ejemplo I-49E

terc-butil 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato

A una solución de 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-4-sulfinato crudo (940 mg, 3,35 mmol) en alcohol de isopropilo (20 mL), se añadió agua (40 mL), seguido por acetato trihidrato de sodio (1369 mg, 10,06 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (1138 mg, 10,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar la solución de producto crudo. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía (40 % de acetato de etilo en petróleo) para dar compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 319 (M+23)⁺.

Ejemplo I-49F

1*H*-indol-4-sulfonamida

A una solución de *terc*-butil 4-sulfamoil-1*H*-indol-1-carboxilato (800 mg, 2,70 mmol) en diclorometano (16 mL) se enfrió hasta 0 °C, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (8 mL, 2,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 3 horas. Después del completamiento, la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar compuesto del título crudo. El material crudo se lavó con agua (10 mL x 2), metanol (5 mL x 2), y diclorometano (5 mL x 2) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,54 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz,

1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 197,1 (M+H)⁺.

Ejemplo I-49G

N-(1*H*-indol-4-ilsulfonil)-1-(2-metoxi-5-metil-fenil)ciclopropanocarboxamida

Ejemplo I-49B (26 mg, 0,125 mmol), *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina, ácido hidroclicórico (48,8 mg, 0,255 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (31,1 mg, 0,255 mmol) en diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 1*H*-Indol-4-sulfonamida (25 mg, 0,127 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC con HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,63 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,71 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,24 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H), 0,93 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 385,24 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-50

1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-50A

2-isopropil-6-metoxianilina

A una solución de 2-bromo-6-metoxianilina (AK-90829) (1,000 mL, 7,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió Pd-PEPSI-IPent-Cl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II), 0,208 g, 0,242 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,4 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de isopropilzinc(II) (52 mL, 20,80 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos, con nitrógeno enjuagando a través del sistema y la temperatura interna se eleva lentamente desde 21 °C a 32 °C. La mezcla de reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento esta se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), se diluyó con metil *tert*-butil éter (400 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 1-40 % de acetato de etilo/heptanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,89 - 6,66 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 2,96 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Ejemplo 1-50B

1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una suspensión fría (-5 °C) de 2-isopropil-6-metoxianilina del Ejemplo I-50A (0,942 g, 5,70 mmol) en 20 % ácido sulfúrico acuoso (10 mL) se añadió una solución de nitrato de sodio (0,393 g, 5,70 mmol) en agua (2 mL) gota a gota. El material de partida se disolvió lentamente después de la adición gota a gota del nitrato de sodio, y la mezcla resultante se agitó en el baño de hielo por 1 hora, luego se añadió lentamente a una solución fría de bromuro de cobre(I) (1,227 g, 8,55 mmol) en 40 % HBr acuoso (6,75 mL). La mezcla se calentó hasta 60 °C por 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con 3 x 50 mL de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de 10 g de gel de sílice con un sistema de solvente de metil *tert*-butil éter/hexanos para dar 2-bromo-1-isopropil-3-metoxibenceno. A una solución de 2-bromo-1-isopropil-3-metoxibenceno crudo (0,227 g, 0,991 mmol) en tetrahidrofurano (4,95 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,011 g, 0,020 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno) (pentafenil(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, 0,014 g, 0,020 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,4 M en tetrahidrofurano se añadió solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (4,95 mL, 1,982 mmol) gota a gota durante 5 minutos y la temperatura interna se elevó desde 17,2 °C a 21,0 °C. La reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento esta se inactivó con cloruro de amonio saturado (5 mL), se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 10 g de gel de sílice con 1-40 % metil *tert*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,32 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,46 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 5H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 221 (M+H)⁺.

Ejemplo I-50C

ácido 1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-50B (0,095 g, 0,383 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL) y metanol (0,500 mL), y agua (0,5 mL), luego se trató con hidróxido de sodio (0,113 g, 2,83 mmol) y se calentó hasta 70 °C. Después 5 horas a 70 °C, la reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con 12 N HCl acuoso (aproximadamente 0,2 mL) hasta que el pH se acidificó. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno al vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,93 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (h, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (dd, *J* = 9,4, 4,5 Hz, 1H).

Ejemplo I-50D

1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-50C (70 mg, 0,299 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (115 mg, 0,598 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (36,5 mg, 0,299 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilacetamida (1,0 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (68,4 mg, 0,329 mmol). Después 16 horas, la reacción se diluyó con una pequeña pieza de hielo y se inactivó con 0,5 mL de 1 N HCl acuoso y se formó un precipitado. El precipitado se lavó con agua, y se secó bajo una corriente de nitrógeno. El material crudo se disolvió en una pequeña cantidad de 10 % metanol/diclorometano y se purificó usando un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,01 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (ddd, *J* = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,32 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 10,2, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,51 (ddd, *J* = 9,6, 7,1, 4,2 Hz, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (ddd, *J* = 9,4, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,01 (dd, *J* = 7,3, 3,9 Hz, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 425 (M+H)⁺.

Ejemplo I-51

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-51A

2-ciclobutil-6-metoxianilina

A una solución de 2-bromo-6-metoxianilina (1,539 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,297 g, 0,364 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,35 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de ciclobutilzinc(II) (40 mL, 14,00 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. Adicional solución de ciclobutilzincbromuro (24 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), se diluyó con metil *tert*-butil éter (400 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío para dar material crudo que se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 1-60 % metil *tert*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,81 (ddd, *J* = 7,5, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 6,77 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,09 (tdt, *J* = 10,5, 9,3, 7,9 Hz, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z* 178 (M+H)⁺.

Ejemplo I-51B

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una suspensión fría (0 °C) de 2-ciclobutil-6-metoxianilina del Ejemplo I-51A (0,450 g, 2,54 mmol) en 40 % HBr acuoso (1 mL) se añadió una solución de nitrito de sodio (0,175 g, 2,54 mmol) en agua (0,5 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo por 1 hora, luego se añadió a una solución de bromuro de cobre(I) (0,364 g, 2,54 mmol) en 40 % HBr acuoso (1 mL). La mezcla se calentó hasta 85 °C por 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con 3 x 50 mL de metil *tert*-butil éter. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice para dar 2-bromo-1-ciclobutil-3-metoxibenceno crudo. A una solución de 2-bromo-1-ciclobutil-3-metoxibenceno (0,090 g, 0,373 mmol) crudo en tetrahidrofurano (1,866 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (4,29 mg, 7,47 μmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenilenta-fenil-1'-(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno) (pentafenil(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno, 5,31 mg, 7,47 μmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, pentafenilo 0,4 M en solución de tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (1,866 mL, 0,747 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos y la temperatura interna se elevó desde 17,2 °C a 21,0 °C. La reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento este se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL), se diluyó con metil *tert*-butil éter

(130 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío para dar material crudo que se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 12 g de gel de sílice con 1-40 % metil *terc*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,19 - 1,07 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 221 (M+H)⁺.

Ejemplo I-51C

ácido 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo 1-51B (0,028 g, 0,108 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,5 mL) y metanol (0,500 mL), y agua (0,5 mL), se trató con hidróxido de sodio (0,075 g, 1,875 mmol) y se calentó hasta 70 °C. Después 3 horas, la reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 12 N HCl acuoso (aproximadamente 0,2 mL) hasta que el pH se acidificó. El material crudo se disolvió en metil *terc*-butil éter y se secó sobre magnesio sulfato, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,24 - 1,15 (m, 3H). MS (DCI+) *m/z* 247 (M+H)⁺.

Ejemplo I-51D

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-51C (20 mg, 0,081 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (31,1 mg, 0,162 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (9,92 mg, 0,081 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilacetamida (0,4 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (18,60 mg, 0,089 mmol). Después 16 horas, la reacción se diluyó con una pequeña pieza de hielo y se inactivó con 0,25 mL de 1 N HCl acuoso y se formó un precipitado. El precipitado se lavó con hielo y se disolvió en 1,5 mL de metanol/dimetilsulfóxido, se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,01 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (dt, *J* = 8,6, 1,3, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,40 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,07 - 0,90 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 437 (M+H)⁺.

Ejemplo I-52

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-52A

1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno

A una solución de 2-(4-metoxifenil)propan-2-ol (CAS # 7428-99-1) (2,3 g, 13,84 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (13 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,830 g, 20,76 mmol). Después 30 minutos, yodometano (1,298 mL, 20,76 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,51 (s, 6H). MS (DCI+) *m/z* 149 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-52B

2-(3-bromo-4-metoxifenil)propan-2-ol

Una solución de 1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno del Ejemplo I-52A (1,75 g, 9,71 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (4,16 g, 10,68 mmol) en tetrahidrofurano (30,3 mL) y agua desgasificada (18,20 mL) se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla resultante se diluyó con 100 mL de metil *terc*-butil éter y los compuestos orgánicos se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm

7,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,56 (s, 6H). MS (DCI+) m/z 227 (M+H-H₂O)⁺.

Ejemplo I-52C

2-bromo-1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno

A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)propan-2-ol del Ejemplo I-52B (0,45 g, 1,836 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,147 g, 3,67 mmol). Después 30 minutos, yodometano (0,230 mL, 3,67 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 0 °C por 3 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El material crudo se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía, se eluyó en un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). MS (APCI+) m/z 227 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-52D

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,022 g, 0,039 mmol) y Q-Phos (pentafenil(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno, 0,028 g, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno del Ejemplo I-52C (0,364 mL, 1,956 mmol) en 1 mL tetrahidrofurano seguido por una solución preparada recientemente bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,78 mL, 3,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-50% durante un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 0H), 7,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,60 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,11 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 247 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-52E

ácido 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-52D (435 mg, 1,563 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3,50 mL), metanol (3,50 mL), y agua (3,5 mL) y se trató con hidróxido de sodio (313 mg, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C por 2 horas y a 35 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 1 N ácido cítrico acuoso (aproximadamente 5,5 mL) hasta pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró, y el precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío por 16 horas para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 10,82 (bs, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,65 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,17 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 233 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-52F

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-*N*-(quinolin-5-ilsulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-52E (0,100 g, 0,378 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (0,145 g, 0,757 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,051 g, 0,416 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (0,079 g, 0,378 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de 1 N ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,55 (s, 1H), 9,06 (dd, $J = 4,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,97 (dt, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,31 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,4, 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,31 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 0,95 (q, $J = 4,5$ Hz, 2H). MS (ESI-) m/z 453 (M-H)⁻.

Ejemplo I-53

N-(1*H*-indazol-4-sulfonyl)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-49B (50 mg, 0,242 mmol) y *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina, ácido hidroclicórico (93 mg, 0,485 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (59,2 mg, 0,485 mmol) en diclorometano (4 mL)

se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 3a,7a-Dihidro-1*H*-indazol-4-sulfonamida (58,0 mg, 0,291 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por dos horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético) proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,62 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,24 (qt, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 2H), 2,06 (pd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,26 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 2H). MS (APCI+) *m/z* 386 (M+H)⁺. Además, se obtuvo 1-(1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,50 (ddd, *J* = 7,5, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,70 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,38 (q, *J* = 4,6 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 386 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-54

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-54A

1-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una mezcla de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,086 g, 0,094 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (0,133 g, 0,187 mmol) y 1-bromo-2-metoxibenceno (2,313 mL, 18,71 mmol) en tetrahidrofurano (144 mL) bajo nitrógeno gaseoso, se añadió lentamente bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (47,8 mL, 22,46 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se añadió 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de 120 g gel de sílice, se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 207 (M+H)⁺.

Ejemplo I-54B

1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (3,8 g, 18,4 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (7,72 g, 19,80 mmol) en tetrahidrofurano (58,8 mL) y agua (35,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solventes se eliminaron bajo vacío y la capa acuosa resultante se diluyó con 85 mL de metil *terc*-butil éter. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,64 - 1,61 (m, 2H), 1,14 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo I-54C

ácido 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

Una mezcla del Ejemplo I-54B (4,88 g, 17,11 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) y metanol (35,0 mL) se trató con 3 M hidróxido de sodio acuoso (28,5 mL, 86 mmol) y se calentó a 50 °C por 3 horas y se concentró. El residuo se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó cuidadosamente a 1~2 añadiendo 6 N HCl acuoso. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,36 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,01 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-54D

ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

Una mezcla del Ejemplo I-54C (0,8 g, 2,95 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (435 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se desgasificó burbujando una corriente de nitrógeno a través de la suspensión, y se añadió bromuro de ciclobutilzinc(II) (0,5 M en tetrahidrofurano, 12 mL) a través de un filtro de jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g, se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano a 0-40 % gradiente para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,11 (ddd, *J* = 8,3, 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45 (p, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,63 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,17 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 246 (M+H)⁺.

Ejemplo I-54E

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(indolin-4-ilsulfonil)ciclopropanocarboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-54D (50 mg, 0,203 mmol) y *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina, ácido hidrocórico (78 mg, 0,406 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (49,6 mg, 0,406 mmol) en diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió indolina-4-sulfonamida (40,7 mg, 0,203 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró a través de un filtro de jeringa. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó Ejemplo I-54E. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 10,83 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 16,1, 8,1 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,48-3,43(m, 3H), 3,14 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,24 (qt, *J* = 8,1, 2,5 Hz, 2H), 2,07 (pd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 2H), 1,93 (dtd, *J* = 11,4,9,8, 8,9,2,2 Hz, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,35 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,00 (s, 2H). MS (ácido trifluoroacético/APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺. Además se proporcionó el producto oxidado del Ejemplo I-55.

Ejemplo I-55

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como un subproducto del Ejemplo I-54E. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,62 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,24 (qt, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 2H), 2,06 (pd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,26 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 0,94 (s, 2H). MS (APCI+) *m/z* 427 (M+H)⁺.

Ejemplo I-56

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-54D (60 mg, 0,244 mmol) y *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina, ácido hidrocórico (93 mg, 0,487 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (59,5 mg, 0,487 mmol) en diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 1*H*-Indazol-4-sulfonamida (58,2 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL). La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 13,60 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,45-3,42 (m, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,25 - 1,22 (m, 2H), 0,96 (s, 2H). MS (ESI+): *m/z* = 426 (M+H). Además se proporcionó 1-(1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanocarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfonamida. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,48 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,28 (qq, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 2H), 2,09 (pd, *J* = 9,0, 8,6, 2,6 Hz, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,82 (tdd, *J* = 12,3, 11,1, 6,9, 2,7 Hz, 1H), 1,71 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,39 (q, *J* = 4,6 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 426 (M+H)⁺.

Ejemplo I-57

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de 4 mL se añadió Ejemplo I-30C (64 mg, 0,233 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (89 mg, 0,467 mmol), y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (31,4 mg, 0,257 mmol) en diclorometano (1 mL). Quinolina-5-sulfonamida (53,5 mg, 0,257 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol. La muestra se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 1, y después se volvió a purificar usando el método AA3 para producir el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,03 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 6H), 1,35 - 1,30 (m, 2H), 0,79 - 0,72 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 464,9 (M+H)⁺.

Ejemplo I-58

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-58 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-62, se sustituyó 1-metil-1*H*-indol-4-sulfonamida por 2-metilquinolina-8-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H),

7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 3,0, 0,9$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,43 (p, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,25 (qt, $J = 7,7, 2,3$ Hz, 2H), 2,14 - 1,71 (m, 4H), 1,26 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,00 - 0,91 (m, 2H). MS (APCI) m/z 439,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo I-59

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

10 El Ejemplo I-59 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-62, se sustituyó 1-metil-1*H*-indol-7-sulfonamida por 2-metilquinolina-8-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,92 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (p, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,32 - 2,17 (m, 2H), 2,16 - 1,72 (m, 4H), 1,37 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,01 (q, $J = 4,5$ Hz, 2H). MS (APCI) m/z 439,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 1-60

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

20 Ejemplo 1-60 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-62, se sustituyó 1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonamida por 2-metilquinolina-8-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 2,13 - 1,88 (m, 3H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 0,96 (s, 2H). MS (APCI) m/z 440,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 1-61

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

30 Ejemplo 1-61 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-62, se sustituyó pirazolo[1,5-*a*]piridina-4-sulfonamida por 2-metilquinolina-8-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,20 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,50 - 3,37 (m, 4H), 2,40 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,27 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 1,00 - 0,91 (m, 2H). MS (APCI) m/z 426,0 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 1-62

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

40 2-Metilquinolina-8-sulfonamida (21,7 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) se cargó en vial de 4 mL. Se añadió ácido 1-(5-Ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (20,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq) del Ejemplo I-54D, clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (30,9 mg, 0,16 mmol, 2,0 eq) y DMAP (4-dimetilaminopiridina, 10,9 mg, 0,09 mmol, 1,1 eq) disuelto en diclorometano (0,5 mL) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se reconstituyó en
45 dimetilsulfóxido/metanol (1:1). La muestra se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 1,89 (m, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 2H), 1,02 - 0,94 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 451,0 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 1-63

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

55 Una mezcla del Ejemplo I-54D (60 mg, 0,244 mmol) y *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (76 mg, 0,487 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (59,5 mg, 0,487 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, y se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (59,6 mg, 0,268 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas, y se agitó a 45 °C por 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en
60 metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC con método de ácido trifluoroacético proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,51 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,24 (qq, $J = 7,3, 2,5$ Hz, 2H), 2,07 (pd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 0,96 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 451 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 1-64

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

5 Una mezcla del Ejemplo I-49B (60 mg, 0,291 mmol) y *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (90 mg, 0,582 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (71,1 mg, 0,582 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (71,1 mg, 0,320 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas, y se agitó a 45 °C por 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HTP con método de ácido trifluoroacético proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,93 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). MS (ESI⁺) *m/z* 411 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 1-65

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-65A

20 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

Una solución del Ejemplo I-31E (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (30 mg, 0,127 mmol) en acetonitrilo (0,6 mL) a 0 °C se trató gota a gota con 2 M KOH en agua (635 µL, 1,270 mmol) durante 2 minutos, se agitó por 5 minutos, se trató con dietil (bromodifluorometil)fosfonato (49,6 µL, 0,279 mmol) gota a gota durante 2 minutos, se agitó a 0 °C por 30 minutos, y se dividió entre metil *terc*-butil éter (50 mL) y agua (25 mL). El metil *terc*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 10 % a 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,02 (dd, *J* = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 74,5 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,60 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H). LC/MS (APCI⁺) *m/z* 287 (M+H)⁺.

Ejemplo I-65B

35 ácido 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

En un vial, una solución del Ejemplo I-65A (1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo) (20 mg, 0,070 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con 3 M NaOH acuoso (1,5 mL), se agitó a 80 °C por 12 horas, se enfrió y se dividió entre 1 M HCl acuoso (15 mL) y metil *terc*-butil éter (50 mL). La capa metil *terc*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,03 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,40 (t, *J* = 74,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,67 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,16 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo I-65C

45 1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo I-65B (ácido 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (17,2 mg, 0,067 mmol), quinolina-5-sulfonamida) (27,7 mg, 0,133 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (25,5 mg, 0,133 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (16,28 mg, 0,133 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre metil *terc*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *terc*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (15 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,69 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 1,6, 4,2 Hz, 1H), 8,94 (dd, *J* = 1,2, 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 4,1, 8,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 74,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,26 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,98 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). LC/MS (APCI⁺) *m/z* 449 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 1-66

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-66A

65 1-(2,6-dihidroxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-7A (1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (1,03 g, 4,36 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno, se trató gota a gota con 1 M BBr₃ en CH₂Cl₂ (4,5 mL, 4,5 mmol), se agitó a -78 °C por 40 minutos, se trató más 1 M BBr₃ en CH₂Cl₂ (4 mL, 4 mmol), se agitó a -78 °C por 25 minutos, y se trató todo de una vez con 1 M HCl acuoso (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 mL). Las capas combinadas CH₂Cl₂ se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 15 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 9,05 (s, 2H), 6,82 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,47 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,05 (q, J = 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo I-66B

1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Una solución del Ejemplo I-66B (1-(2,6-dihidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (25 mg, 0,120 mmol) y yoduro de etilo (34,0 µL, 0,420 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) se trató con dispersión 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (14,41 mg, 0,360 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, y se dividió entre metil *tert*-butil éter (30 mL) y 1 M HCl acuoso (10 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con agua (5 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 3,58 (s, 3H), 1,66 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,16 (q, J = 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo I-66C

ácido 1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico

En un vial, una solución del Ejemplo I-66B (1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo) (25 mg, 0,095 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (1,5 mL) se trató con 3 M NaOH acuoso (1,5 mL), se agitó a 80 °C por 12 horas, se enfrió y se dividió entre 1 M HCl acuoso (15 mL) y metil *tert*-butil éter (50 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 1,71 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,22 (q, J = 4,4 Hz, 2H).

Ejemplo I-66D

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo I-66C, ácido 1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropanocarboxílico (22,8 mg, 0,091 mmol), quinolina-5-sulfonamida (37,9 mg, 0,182 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (34,9 mg, 0,182 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (22,26 mg, 0,182 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (15 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,21 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 1,6, 4,2 Hz, 1H), 9,00 - 8,97 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 1,3, 7,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,4, 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 4,1, 8,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,83 (q, J = 6,9 Hz, 4H), 1,41 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,98 - 0,93 (m, 8H). LC/MS (APCI+) *m/z* 441 (M+H)⁺.

Ejemplo I-67

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de 4 mL se añadió ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0,081 mmol) del Ejemplo I-54D, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (31,1 mg, 0,162 mmol), y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (10,91 mg, 0,089 mmol) en diclorometano (DCM) (0,5 mL). Se añadió *tert*-Butil *N-tert*-butoxicarbonil-*N*-(5-sulfamoi-2-quinolil)carbamato (37,8 mg, 0,089 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió ácido 2,2,2-Trifluoroacético (1 mL, 12,98 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se reconstituyó en dimetilsulfóxido/metanol y se purificó en HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 7. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,11 - 1,83 (m, 3H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 452,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-68

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una solución del Ejemplo I-12B (ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxip)henil)ciclopropanocarboxílico) (21,4 mg, 0,092 mmol), 2-metilquinolina-5-sulfonamida (41,0 mg, 0,184 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (35,3 mg, 0,184 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (22,51 mg, 0,184 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre metil *tert*-butil éter (50 mL) y 1 M HCl acuoso (15 mL). La capa metil *tert*-butil éter se lavó con 0,2 M HCl acuoso (15 mL), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H₂O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,50 (bs, 1H), 8,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 2H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,84 (tt, J = 5,1, 8,4 Hz, 1H), 1,21 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,93 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,89 - 0,84 (m, 2H), 0,63 - 0,58 (m, 2H). LC/MS (APCI+) *m/z* 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-69

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-69 se preparó como se describió en el Ejemplo I-34B, se sustituyó 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico ácido del Ejemplo I-31G por el Ejemplo I-34B, y 2-metilquinolina-5-sulfonamida por quinolina-5-sulfonamida. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,91 - 8,76 (m, 1H), 8,24 (ddd, J = 7,5, 5,6, 1,1 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 2H), 6,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 0,96 (q, J = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 441,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-70

1-(5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo 1-70 se preparó como se describió en el Ejemplo I-34B, se sustituyó 2-metilquinolina-5-sulfonamida por quinolina-5-sulfonamida. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,42 - 1,14 (m, 11H), 0,98 - 0,88 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 453,0 (M+H)⁺.

Ejemplo I-71

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-71 se preparó como se describió en el Ejemplo I-35B, se sustituyó 2-metilquinolina-5-sulfonamida por quinolina-5-sulfonamida. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,18 (m, 2H), 7,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,86 - 2,67 (m, 4H), 1,25 (q, J = 2,8 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,96 (q, J = 4,5 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 439,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-72

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-72 se preparó como se describió en el Ejemplo I-57, se sustituyó 2-metilquinolina-5-sulfonamida por quinolina-5-sulfonamida. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,21 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (p, J = 6,1 Hz, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 2H), 1,17 - 0,95 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 478,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-73

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-73A

1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de Q-Phos (pentaferil(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 0,076 g, 0,107 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,061 g, 0,107 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) a temperatura ambiente se añadió 1-bromo-4-metoxibenceno (0,669 mL, 5,35 mmol) seguido por una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (24,87 mL, 10,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a gradiente de 0-30 % en un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,57 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,15 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 207 (M+H)⁺.

Ejemplo I-73B

1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-73A (0,702 g, 3,40 mmol) y tribromuro de benciltrimetilamonio (2,65 g, 6,81 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua desgasificada (6,00 mL) se agitó a temperatura ambiente por 40 horas. La mezcla se diluyó con 100 mL de dietiléter, y se filtró. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en un cartucho de 24 g de gel de sílice con 100 % diclorometano para proporcionar producto crudo que se purificó adicionalmente en un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 0-4% metanol/diclorometano durante un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,59 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,15 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 285 (M+H)⁺.

Ejemplo I-73C

(1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)metanol

A una solución de 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-73B (0,7 g, 2,455 mmol) en diclorometano (7,0 mL) a 0 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (7,36 mL, 7,36 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos y se inactivó con 20 mL 1 N ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 0-4% metanol/diclorometano durante un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,55 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 0,86 - 0,79 (m, 4H). MS (ESI+) *m/z* 239 (M+H-H₂O)⁺.

Ejemplo I-73D

2-bromo-1-metoxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropil)benceno

A una solución de (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)metanol del Ejemplo I-73C (525 mg, 2,042 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (163 mg, 4,08 mmol). Después 30 minutos, yodometano (0,255 mL, 4,08 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 0 °C por 2 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, y el material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,51 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 0,83 (s, 4H). MS (APCI+) *m/z* 239 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-73E

1-(2-metoxi-5-(1-(metoximatil)ciclopropil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de Q-Phos (pentaferil(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 0,028 g, 0,039 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,022 g, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-1-metoxi-4-(1-(metoximatil)ciclopropil)benceno del Ejemplo I-73D (0,53 g, 1,955 mmol) seguido por una solución preparada recientemente bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,09 mL, 3,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Se añadió acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano un gradiente de 0-60 % por un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,58 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,10 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 0,86 - 0,79 (m, 4H). MS (APCI+) *m/z* 259 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-73F

ácido 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximatil)ciclopropil)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-metoxi-5-(1-(metoximatil)ciclopropil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo del Ejemplo I-73E (340 mg, 1,171 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,6 mL), metanol (2,60 mL) y agua (2,60 mL) y luego se trató con hidróxido de sodio (234 mg, 5,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante toda la noche. La reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 1 N ácido cítrico acuoso (aproximadamente 6 mL) hasta pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,23 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,63 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,16 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 0,83 - 0,80 (m, 4H). MS (ESI-) *m/z* 275 (M-H).

Ejemplo I-73G

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximatil)ciclopropil)fenil)ciclopropanocarboxílico ácido del Ejemplo I-73F (80 mg, 0,290 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (111 mg, 0,579 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38,9 mg, 0,318 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (60,3 mg, 0,290 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de 1 N ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,52 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 9,01 - 8,95 (m, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,27 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,93 (s, 2H), 0,80 - 0,76 (m, 4H). MS (APCI+) *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-74

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximatil)ciclopropil)fenil)ciclopropanocarboxílico del Ejemplo I-73F (80 mg, 0,290 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (111 mg, 0,579 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38,9 mg, 0,318 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (64,3 mg, 0,290 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de 1 N ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,47 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,27 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,92 (s, 2H), 0,84 - 0,72 (m, 4H). MS (APCI+) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-75

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-75A

ácido 1-(2-metoxiquinolin-3-il)ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó como se describió en los procedimientos descritos en Ejemplo I-3A al Ejemplo I-3D, se substituyó 3-(bromometil)-2-metoxiquinolina por 3-(bromometil)-5-ciclobutil-2-metoxipiridina.

Ejemplo I-75B

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-75A (45 mg, 0,185 mmol), *N*¹-((etilimino)etileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (57,4 mg, 0,370 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (45,2 mg, 0,370 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (41,1 mg, 0,185 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,86 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,67

(ddd, $J = 8,4, 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,33 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H), 1,13 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 448,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-76

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-(2-metoxiquinolin-3-il)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo I-75A, 30 mg, 0,123 mmol) y *N*¹-(etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (38,3 mg, 0,247 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,1 mg, 0,247 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (25,7 mg, 0,123 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 3 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH₃CN/H₂O (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos), seguido por purificación a través de un cartucho de 4 g de gel de sílice proporcionó el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,90 (d, $J = 58,4$ Hz, 1H), 9,07 (dd, $J = 4,2, 1,5$ Hz, 1H), 8,91 (dd, $J = 8,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 11,8, 7,8$ Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,34 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H), 1,13 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 434 (M+H)⁺.

Ejemplo I-77

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-77A

2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno

A 2-bromo-4-metilfenol [CAS # 6627-56-0] (2 g, 10,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (2,96 g, 21,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Yodopropano (2,135 mL, 21,39 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a 50 °C por durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (20 mL). La mezcla se filtró, y el material se lavó con acetato de etilo (10 mL x 2). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a 0-40 % gradiente para proporcionar 2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,35 (dd, $J = 2,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,01 (ddd, $J = 8,3, 2,1, 0,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,47 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H). MS (APCI+) m/z 229 (M+H)⁺.

Ejemplo I-77B

1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo

Al Ejemplo I-77A (2,10 g, 9,17 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano seco se añadió Q-Phos (pentaenil(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno, 0,130 g, 0,183 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,168 g, 0,183 mmol). Una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (45,8 mL, 18,33 mmol) en tetrahidrofurano (0,40 mmol/mL, 46 mL) se añadió mediante una cánula de acero inoxidable bajo presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadieron acetato de etilo y NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 40 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano usando gradiente de 0-50 % para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) m/z 249 (M+H)⁺.

Ejemplo I-77C

ácido 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

Ejemplo I-77B (2,0 g, 8,05 mmol) e hidróxido de litio (1,93 g, 81 mmol) se añadieron a metanol (10 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a 45 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró a la mitad de su volumen y el pH se ajustó a entre 0~1 añadiendo 2 M HCl acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x 3) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,79 - 6,68 (m, 1H), 4,53 (pd, $J = 6,1, 0,6$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,60 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,13 (q, $J = 4,1$ Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 235 (M+H)⁺.

Ejemplo I-77D

1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-ilsulfonil)ciclopropanocarboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-77C (100 mg, 0,427 mmol), N^1 -((etilimino)metileno)- N^3,N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (133 mg, 0,854 mmol) y N,N -dimetilpiridin-4-amina (104 mg, 0,854 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (89 mg, 0,427 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 3 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 mL) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos), seguido por purificación a través de un cartucho de 4 g de gel de sílice, se eluyó con metanol en acetato de etilo a 0-10 % gradiente para eliminar sales, proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,48 (s, 1H), 9,10 - 8,96 (m, 2H), 8,32 (ddd, $J = 7,3, 6,1, 1,1$ Hz, 2H), 7,92 (dd, $J = 8,4, 7,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,7, 4,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,33 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,24 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H), 0,92 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H), 0,89 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 425 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-78

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}- N -(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo I-77C (100 mg, 0,427 mmol), N^1 -((etilimino)metileno)- N^3,N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (133 mg, 0,854 mmol) y N,N -dimetilpiridin-4-amina (104 mg, 0,854 mmol) en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (95 mg, 0,427 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C por 2 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (2 mL) y la mezcla se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos), seguido por purificación a través de un cartucho de 4 g de gel de sílice, se eluyó con metanol en acetato de etilo a 0-10 % gradiente para eliminar sales, proporcionó el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,45 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,32 - 8,17 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 8,5, 7,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,36 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,23 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 0,98 - 0,83 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 439 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-79

N -(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo I-79 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-67, se sustituyó 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxílico ácido del Ejemplo I-44B por ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico. ^1H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- d_6 : $\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ ppm 8,83 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 6,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H), 0,95 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H). MS (APCI) m/z 412,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-80

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- N -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Quinolina-5-sulfonamida (22,6 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq) se cargó en un vial de 4 mL. ácido 1-(4-Ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo I-86D, 25 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq), 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,10 mmol, 1,1 eq) y EDC HCl (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl, 34,4 mg, 0,18 mmol, 2,0 eq) se combinaron y se disolvieron en 0,4 mL diclorometano. Esta solución existente se añadió al vial de 4 mL que contenía quinolina-5-sulfonamida. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 8 para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- d_6 : $\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ ppm 9,10 - 8,99 (m, 2H), 8,40 - 8,28 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 8,4, 7,4$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,41 (p, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,31 (m, 6H), 0,94 - 0,86 (m, 2H). MS (APCI) m/z 467,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo I-81

N -(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo I-81 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-67, se sustituyó ácido 1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxílico [CAS #1260676-68-3] por ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6 : $\text{D}_2\text{O} = 9:1$ (v/v)) δ ppm 8,84 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,01 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,37 (q, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,00 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (APCI) m/z 396,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-82

1-(2-etoxi-5-metilfenil)- N -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,227 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (87 mg, 0,454 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,5 mg, 0,250 mmol) en diclorometano anhidro (0,75 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (47,3 mg, 0,227 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material crudo se trituró con metanol (0,75 mL), se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,04 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,96 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,61 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,22 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,92 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 411 (M+H)⁺.

Ejemplo I-83

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,227 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (87 mg, 0,454 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,5 mg, 0,250 mmol) en diclorometano anhidro (0,75 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (50,5 mg, 0,227 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos para producir producto crudo. El material crudo se trituró con metanol (1 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,47 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,85 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,16 - 6,98 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,64 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,21 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 0,90 (bs, 2H), 0,79 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 425 (M+H)⁺.

Ejemplo I-84

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-84A

2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno

A una solución de 1-etil-4-metoxibenceno (2 mL, 14,10 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (2,76 g, 15,51 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se disolvió en agua (50 mL) y hexanos (100 mL). Los compuestos orgánicos se separaron y se secó sobre anhídrido magnesio sulfato para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,59 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo I-84B

1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió bajo nitrógeno BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 0,463 g, 0,744 mmol) y Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 0,341 g, 0,372 mmol) y tetrahidrofurano (7,59 mL) desgasificado y la mezcla se desgasificó y se agitó bajo nitrógeno por 30 minutos. Luego una solución desgasificada de 2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (1,497 mL, 9,30 mmol) del Ejemplo I-84A y ciclopropanocarbonitrilo (1,345 mL, 13,95 mmol) en ciclopentil metil éter (18,98 mL) se añadió a la suspensión catalítica. A la mezcla se añadió 1 M LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)amida, 27,9 mL, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano lentamente dentro de 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (500 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente dos veces con 100 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó usando un cartucho de 80 g de gel de sílice con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,14 (ddd, *J* = 8,4, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,59 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 2H), 1,21 (td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 3H).

Ejemplo I-84C

ácido 1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

1-(5-Etil-2-metoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo (0,681 g, 3,38 mmol) del Ejemplo I-84B se disolvió en etanol (5 mL). Una solución de hidróxido de sodio (1,320 g, 33,0 mmol) en agua (2,500 mL) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a 90 °C por 16 horas. El solvente se redujo en volumen y el residuo se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con 6M HCl acuoso (6 mL). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El material crudo se sometió nuevamente a las condiciones de reacción durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 7,01 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,54 - 2,49 (m, 2H), 1,33 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (q, J = 3,8 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 221 (M+H)⁺.

10 Ejemplo I-84D

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

15 A una solución de ácido 1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,250 mmol) del Ejemplo I-84C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (96 mg, 0,499 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,5 mg, 0,250 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (60 mg, 0,270 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con 1,0 mL de 1N HCl acuoso y la reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,62 (dt, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,05 (q, J = 4,2 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-85

30 1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-85A

ácido 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

35 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,5 g, 1,754 mmol, Ejemplo I-I-73B) se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), metanol (3 mL), y agua (3 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,351 g, 8,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante toda la noche, se concentró al vacío, y se inactivó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente 10 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y hexanos, y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 2,2 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,65 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,23 (q, J = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 271 (M+H)⁺.

45 Ejemplo I-85B

tert-butil (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)carbamato

50 A una solución de ácido 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,369 mmol) del Ejemplo I-85A, 2-metilpropan-2-ol (0,141 mL, 1,475 mmol) en tolueno (1 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno en un vial de 20 mL seco, se añadió trietilamina (0,072 mL, 0,516 mmol) seguido por 4Å tamices moleculares (0,13 g). La mezcla se agitó por 5 minutos, y se añadió difenil fosforazidato (0,087 mL, 0,406 mmol). La mezcla se agitó por otros 15 minutos a temperatura ambiente, y por 2 horas a 77 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó en un cartucho de 12 g con 0-100 % de acetato de etilo/heptanos en 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,21 (bs, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,22 (bs, 2H), 1,14 (bs, 2H). MS (APCI+) *m/z* 243 (M+H-Boc)⁺.

Ejemplo I-85C

60 *tert*-butil (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato

Una suspensión de NaH (25,9 mg, 0,649 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *tert*-butilo (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)carbamato del Ejemplo I-85B (148 mg, 0,432 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 10 minutos, hasta temperatura ambiente y se agitó por 20 minutos. Se añadió yodometano (0,035 mL, 0,562 mmol) puro gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se inactivó con

1 N cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta secarse. El material crudo se purificó en un cartucho de 10 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos en 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,29 (s, 2H), 1,17 (s, 2H). MS (ESI+) *m/z* = 256 (M+H-Boc)⁺.

Ejemplo I-85D

terc-butil (1-(3-(1-cianociclopropil)-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió bajo nitrógeno BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 19,58 mg, 0,031 mmol) y Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 14,39 mg, 0,016 mmol) y tetrahidrofurano (321 µl) desgasificado. La mezcla se desgasificó y se agitó bajo nitrógeno por 30 minutos. Una solución desgasificada de *terc*-butil (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato (140 mg, 0,393 mmol) del Ejemplo I-85C y ciclopropanocarbonitrilo (56,8 µl, 0,589 mmol) en ciclopentil metil éter (802 µl) se añadió a la suspensión catalítica. A la mezcla luego se añadió 1M LiHMDS (litio bis(trimetilsilil)amida, 1179 µl, 1,179 mmol) en tetrahidrofurano lentamente dentro de 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C por 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (7 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (16 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente dos veces con 10 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,12 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,06 (bs, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,60 (bs, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,26 (bs, 2H), 1,25 - 1,19 (m, 2H), 1,14 (bs, 2H). MS (ESI+) *m/z* 243 (M+H-Boc)⁺.

Ejemplo I-85E

ácido 1-(5-(1-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclopropil)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico

terc-Butil (1-(3-(1-cianociclopropil)-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato (75 mg, 0,219 mmol) del Ejemplo I-85D se disolvió en etanol (0,5 mL). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (85 mg, 2,135 mmol) en agua (0,250 mL), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C por 5 días. El solvente se redujo en volumen y el residuo se acidificó con 1 M ácido cítrico acuoso (2 mL). El precipitado resultante se extrajo con diclorometano. Los compuestos orgánicos se concentraron y se purificó en un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 20-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,11 - 7,06 (m, 1H), 7,06 - 7,02 (bs, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,63 (s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 1,13 (bs, 4H). MS (APCI+) *m/z* 262 (M+H-Boc)⁺.

Ejemplo I-85F

1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-(1-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclopropil)-2-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (31 mg, 0,086 mmol) del Ejemplo I-85E, clorhidrato de *N*¹-(etilimino)metileno-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (32,9 mg, 0,172 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (11,53 mg, 0,094 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (17,86 mg, 0,086 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos para producir el producto intermedio Boc. El producto intermedio se trató con 0,2 mL diclorometano y ácido trifluoroacético (0,4 mL, 5,19 mmol), y se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, y el residuo se trituró con 4 mL dietiléter. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1H), 9,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,37 - 1,26 (m, 4H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,98 (s, 2H). MS (APCI+) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Ejemplo I-86

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-86A

1-ciclobutil-3,5-dimetoxibenceno

En un matraz de 250 mL, se disolvió 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2 g, 9,21 mmol) [CAS # 20469-65-2] en tetrahidrofurano (120 mL) y se trató con acetato de paladio(II) (0,207 g, 0,921 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,378 g, 0,921 mmol), seguido por adición gota a gota durante algunos minutos de 0,5 M bromuro de ciclobutilzinc(II) (23,96 mL, 11,98 mmol) en tetrahidrofurano mediante adición con embudo a temperatura ambiente. Después 16 horas, la mezcla se vertió en 80 mL de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 193 (M+H)⁺.

Ejemplo I-86B

2-bromo-5-ciclobutil-1,3-dimetoxibenceno

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 1-ciclobutil-3,5-dimetoxibenceno (1,7 g, 8,84 mmol) del Ejemplo I-86A se disolvió en diclorometano (25 mL), y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. N-Bromosuccinimida (1,574 g, 8,84 mmol) se añadió a la reacción. La reacción se agitó a 0 °C por 1 hora. La mezcla se vertió en 50 mL de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo=1/10) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,72 (m 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H).

Ejemplo I-86C

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo I-1B, se sustituyó 2-bromo-5-ciclobutil-1,3-dimetoxibenceno del Ejemplo I-86B por 1-bromo-2-metoxibenceno. MS (ESI+) m/z 291 (M+H)⁺.

Ejemplo I-86D

ácido 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (3,8 g, 13,09 mmol) del Ejemplo I-86C se disolvió en metanol (20 mL) y tetrahidrofurano (40 mL), y se añadió 10 M hidróxido de sodio acuoso (42,3 mL, 423 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 32 horas, se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con 6 N cloruro de hidrógeno acuoso a pH=2. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró con *tert*-butil metil éter (20 mL). El material se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,35-2,22 (m 2H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,86-1,70 (m, 3H), 1,17-1,08 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 277 (M+H)⁺.

Ejemplo I-86E

A una solución de ácido 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropanocarboxílico (87 mg, 0,315 mmol) del Ejemplo I-86D, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (121 mg, 0,630 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38,5 mg, 0,315 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 1*H*-indol-4-sulfonamida (61,8 mg, 0,315 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con 0,5 mL de HCl acuoso y los compuestos orgánicos crudos se purificaron por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A). El material se lavó con acetato de etilo, éter y metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,59 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 6,43 - 6,31 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 0,91 - 0,76 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 455 (M+H)⁺.

Ejemplo I-87

N-{2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-87A

2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno

A 2-bromo-4-metilfenol (2 g, 10,69 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (2,96 g, 21,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 10 minutos y luego 2-yodopropano (2,135 mL, 21,39 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla se calentó hasta 50° C por 16 horas con agitación. Acetato de etilo (20 mL) se añadió, la reacción se filtró, y el material se enjuagó con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a 0-40 % gradiente para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,35 (dd, *J* = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (ddd, *J* = 8,3, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). MS (APCI+) *m/z* 229 (M+H)⁺.

Ejemplo I-87B

1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A 2-Bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno (2,10 g, 9,17 mmol) del Ejemplo I-87A en 10 mL de tetrahidrofurano seco se añadió Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (0,130 g, 0,183 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,168 g, 0,183 mmol). Una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (45,8 mL, 18,33 mmol) en tetrahidrofurano (0,40 mmol/mL, 46 mL) se añadió mediante una cánula de acero inoxidable bajo presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 40 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a gradiente de 0-50 % para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 249 (M+H)⁺.

Ejemplo I-87C

ácido 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2,0 g, 8,05 mmol) del Ejemplo I-87B e hidróxido de litio (1,929 g, 81 mmol) en metanol (10 mL) y agua (3 mL) se agitaron a 40 °C por 16 horas. El solvente se reduce a la mitad y se ajustó a pH ~ 1 añadiendo 6M HCl acuoso. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,09 - 6,96 (m, 2H), 6,79 - 6,68 (m, 1H), 4,53 (pd, *J* = 6,1, 0,6 Hz, 1H), 2,25 (t, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,60 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,13 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H). MS(APCI+) *m/z* 235 (M+H)⁺.

Ejemplo I-87D

2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida

5-Bromo-2-cloroquinolina (8 g, 33,0 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinone (33,0 mL). Se añadió dialilamina (12,22 mL, 99 mmol), y la solución resultante se calentó a 100 °C por 30 horas, añadiendo más (3 x 8 mL) porciones de alilamina durante ese tiempo. La reacción se redujo en volumen, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con metil *terc*-butil éter (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Después filtración, el solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó mediante gel de sílice cromatografía, se eluyó con 0-5 % de acetato de etilo en hexanos para dar *N,N*-dialil-5-bromoquinolin-2-amina (10 g, 33,0 mmol). La *N,N*-dialil-5-bromoquinolin-2-amina se disolvió en tetrahidrofurano (165 mL) y la solución se enfrió hasta <-70 °C antes de la adición de *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 14,45 mL, 36,3 mmol) gota a gota durante aproximadamente 5 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de -68 °C. La mezcla resultante se agitó por 2 minutos a la misma temperatura y se inactivó por la adición de SO₂ (g). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar litio 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfinato (9,71 g, 33,0 mmol). El litio 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfinato luego se disolvió en agua (66,0 mL) y acetato trihidrato de sodio (6,29 g, 46,2 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (5,22 g, 46,2 mmol) se añadieron en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, 2 mL de tetrahidrofurano se añadió, y se continuó agitando por un periodo adicional de 30 minutos a temperatura ambiente. Después 90 minutos la reacción se filtró, y el material se lavó con agua y heptanos. El material crudo se disolvió en 300 mL de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 40 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,64 (dd, *J* = 9,6, 0,8 Hz, 1H), 8,00 - 7,85 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,91 (ddt, *J* = 17,2, 10,5, 5,2 Hz, 2H), 5,25 - 5,15 (m, 4H), 4,89 (s, 2H), 4,27 (dt, *J* = 5,5, 1,7 Hz, 4H).

Ejemplo I-87E

N-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,213 mmol) del Ejemplo I-87C, *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (26,1 mg, 0,213 mmol) y clorhidrato de *N*¹-(etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (82 mg, 0,427 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida (78 mg, 0,257 mmol) del Ejemplo I-87D. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas, y se inactivó con 0,5 mL de en HCl acuoso. Los compuestos orgánicos se purificaron usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,47 - 8,39 (m, 2H), 8,07 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,14 (ddd, *J* = 8,4, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,00 - 5,89 (m, 2H), 5,24 (dq, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 5,23 - 5,19 (m, 2H), 4,50 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,29 (dt, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (t, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,00 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 520 (M+H)⁺.

Ejemplo I-87F

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida

Se disolvió *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxamida (30 mg, 0,058 mmol) en etanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL), se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno burbujeante, y se trató con RhCl(PPh₃)₃ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfano)rodio(I), 2,67 mg, 2,89 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después 5 horas, el solvente se redujo en volumen y la reacción se filtró. El precipitado se lavó con éter para dar material crudo que se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,64 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,99 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,40 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,22 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,91 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo I-88

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-88A

La solución 1-(4-metoxifenil)ciclobutanol

bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (121 mL, 60,5 mmol) se enfrió hasta -78 °C antes de la adición gota a gota de ciclobutanona (4,76 mL, 63,7 mmol). Después de la adición se completó, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con metil *tert*-butil éter. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,50 - 7,40 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 1H).

Ejemplo I-88B

1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno

A una solución fría (baño de hielo) de 1-(4-metoxifenil)ciclobutanol (7,10 g, 39,8 mmol) del Ejemplo I-88A en *N,N*-dimetilformamida (66,4 mL) se añadió hidruro de sodio (2,390 g, 59,8 mmol) y la reacción se agitó a 5 °C por una hora. Se añadió yodometano (4,96 mL, 80 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. Se añadió agua y la solución se diluyó con metil *tert*-butil éter (400 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,95 - 6,75 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,44 - 2,27 (m, 4H), 1,91 (dt, *J* = 11,1, 9,3, 4,9 Hz, 1H), 1,64 (dp, *J* = 11,0, 8,5 Hz, 1H).

Ejemplo I-88C

2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno

Una solución de 1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno (8 g, 41,6 mmol) del Ejemplo I-88B y *N*-bromosuccinimida (8,15 g, 45,8 mmol) en acetonitrilo (41,6 mL) se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se evaporó al vacío. El material crudo se trituró con diclorometano, y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,60 (d, *J* = 2,2 Hz,

1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,35 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,65 (dq, J = 11,2, 8,4 Hz, 1H). MS (APCI+) *m/z* 239 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-88D

1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, 0,052 g, 0,074 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,042 g, 0,074 mmol) en tetrahidrofurano (12 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno (1 g, 3,69 mmol) del Ejemplo I-88C seguido por una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (16,39 mL, 7,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadieron diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 40 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a gradiente de 0-50 % en un periodo de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,30 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 4H), 1,92 (dtt, J = 11,1, 9,3, 4,9 Hz, 1H), 1,66 (dq, J = 11,1, 8,4 Hz, 1H), 1,60 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,12 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 259 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-88E

ácido 1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,29 g, 0,999 mmol) del Ejemplo I-88D se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 mL) y metanol (1,500 mL), y agua (1,500 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,200 g, 4,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante toda la noche, y la reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con ácido cítrico (aproximadamente 2,5 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,30 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 4H), 1,91 (dtd, J = 11,2, 9,2, 4,6 Hz, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 3H), 1,18 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 245 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-88F

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,217 mmol) del Ejemplo I-88E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,434 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (29,2 mg, 0,239 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (45,2 mg, 0,217 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (3 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,58 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,32 (ddd, J = 12,9, 8,6, 4,7 Hz, 2H), 2,24 (ddd, J = 12,2, 9,5, 7,9 Hz, 2H), 1,84 (ddq, J = 10,9, 9,3, 4,8 Hz, 1H), 1,58 (dp, J = 10,9, 8,4 Hz, 1H), 1,31 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,95 (s, 2H). MS (APCI+) *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo I-89

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-89A

1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió bajo nitrógeno BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 1,033 g, 1,658 mmol) y Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 0,759 g, 0,829 mmol) y tetrahidrofurano (16,92 mL) desgasificado. La mezcla se desgasificó y se agitó bajo nitrógeno por 30 minutos. Una solución desgasificada de 2-bromo-1-etoxi-4-metilbenceno (4,459 g, 20,73 mmol) [CAS # 103260-55-5] y ciclopropanocarbonitrilo (3,00 mL, 31,1 mmol) en ciclopentil metil éter (42,3 mL) se añadió a la suspensión catalítica. A esta mezcla se añadió 1 M litio bis(trimetilsilil)amida (62,2 mL, 62,2 mmol) en tetrahidrofurano lentamente dentro de 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con metil *terc*-butil éter (200 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado

(140 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo nuevamente dos veces con 250 mL de metil *terc*-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un tapón de gel de sílice y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó usando un cartucho de 120 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 60 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,50 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,30 - 1,22 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 202 (M+H)⁺.

Ejemplo I-89B

ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-Etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (2,865 g, 14,24 mmol) del Ejemplo I-89A se disolvió en etanol (10 mL). Una solución de hidróxido de sodio (5,392 g, 135 mmol) en agua (5,00 mL) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a 90 °C. Después 1 hora, se añadió adicional etanol (10 mL) y la reacción se continuó calentando a 90 °C por 72 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada con hielo de 6 N cloruro de hidrógeno acuoso (23,13 mL, 139 mmol) hasta pH ácido. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,85 (s, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 218 (M-H)⁻.

Ejemplo I-89C

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonyl)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (0,1 g, 0,454 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (0,174 g, 0,908 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,061 g, 0,499 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida (0,138 g, 0,454 mmol) del Ejemplo I-87D. Después 1 hora, la reacción se inactivó con 1 mL de 1N HCl acuoso y se puso a través de un tubo extractor de compuestos acuosos/orgánicos con diclorometano. El solvente se eliminó para dar el *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxamida crudo. *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxamida cruda se desprotegió diluyendo con 0,5 mL de etanol y 0,5 mL de agua, desgasificando con nitrógeno, y adicionando RhCl(PPh₃)₃ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfano)rodio(I), 3,4 mg, 3,67 μmol). La reacción se calentó a 100 °C por 3 horas. Se añadió RhCl(PPh₃)₃ (10 mg) adicional y la mezcla se agitó a 100 °C por otras 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A). El material se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,83 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,00 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,81 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,22 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (q, J = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 424 (M-H)⁻.

Ejemplo I-90

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-90A

3-(4-metoxifenil)oxetan-3-ol

A una solución enfriada (baño de hielo/salmuera) de 0,5 M bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (102 mL, 51,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió oxetan-3-ona (3,061 g, 42,5 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C. La reacción se dejó para calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se diluyó con metil *terc*-butil éter (500 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material se trituró con dietiléter. El residuo se purificó usando un cartucho de 80 g de gel de sílice con un gradiente de 5-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,51 - 7,46 (m, 2H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 4,92 - 4,85 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,14 (s, 1H). MS (ESI+) *m/z* 378 (2M+NH₄)⁺, 383 (2M+Na)⁺.

Ejemplo I-90B

3-(4-metoxifenil)oxetano

A una solución fría (baño de hielo) de 3-(4-metoxifenil)oxetan-3-ol (1,679 g, 9,32 mmol) del Ejemplo I-90A y trietilsilano (1,651 mL, 10,34 mmol) en diclorometano (24 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,90 mL, 102 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de aproximadamente 4 horas, la reacción se inactivó vertiendo lentamente en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado agitando rápidamente (100 mL) y cuando el burbujeo se detuvo (pH medianamente básico) la solución se diluyó con metil *terc*-butil éter (500 mL). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 - 7,31 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 4,76 (dd, J = 6,9, 6,0 Hz, 2H), 4,20 (tt, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 189 (M+H)⁺.

Ejemplo I-90C

3-(3-bromo-4-metoxifenil)oxetano

A una solución de 3-(4-metoxifenil)oxetano (1,45 g, 8,83 mmol) del Ejemplo I-90B en acetonitrilo (25 mL) se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (1,729 g, 9,71 mmol) y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 15 horas. Se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,891 g) adicional y se continuó agitando por 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se disolvió en agua (50 mL) y hexanos (100 mL). Los compuestos orgánicos se eliminaron, se secaron sobre anhídrido sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El material crudo se purificó usando un cartucho de 80 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 2H), 4,72 (dd, J = 6,7, 6,1 Hz, 2H), 4,16 (tt, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo I-90D

1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)oxetano (1,100, 4,52 mmol) del Ejemplo I-90C en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,052 g, 0,090 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,064 g, 0,090 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, y una solución 0,4 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (20,11 mL, 9,05 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento esta se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), se diluyó con metil *terc*-butil éter (400 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de 80 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 4,76 (dd, J = 6,9, 6,0 Hz, 2H), 4,18 (tt, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,63 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,13 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 263 (M+H)⁺.

Ejemplo I-90E

ácido 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,141 g, 4,35 mmol) del Ejemplo I-90D se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 mL), metanol (3,0 mL) y agua (3,0 mL), se trató con hidróxido de sodio (1,218 g, 30,4 mmol), y se agitó a 70 °C por 3 horas. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con HCl concentrado acuoso (aproximadamente 2,5 mL) hasta que el pH se acidificó. La lechada resultante se agitó vigorosamente, y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,33 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 4,75 (dd, J = 6,9, 6,0 Hz, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,68 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,19 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 247 (M-H)⁻.

Ejemplo I-90F

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (53 mg, 0,213 mmol) del Ejemplo I-90E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (82 mg, 0,427 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (28,7 mg, 0,235 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (50 mg, 0,240 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 0,5 mL de HCl acuoso y la reacción se puso a través de un tubo extractor de compuestos acuosos/orgánicos con diclorometano. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 %

A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,23 - 9,08 (m, 2H), 8,66 - 8,44 (m, 2H), 8,40 - 8,06 (m, 1H), 7,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 2H), 4,96 - 4,88 (m, 0H), 4,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,67 - 4,61 (m, 0H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 4,08 (t, J = 10,4 Hz, 0H), 3,65 (s, 3H), 1,51 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,04 (q, J = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI-) m/z 437(M-H) $^-$.

Ejemplo I-91

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-91A

1-(2-bromofenil)propan-2-ona oxima

Una solución de 2-bromofenilacetona (5,00 g, 23,47 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,680 g, 24,17 mmol) y acetato de sodio (1,981 g, 24,15 mmol) en metanol (160 mL) y agua (8 mL) se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se añadió a 500 mL de metil *tert*-butil éter y se lavó con 50 mL de agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) m/z 228, 230 Doblete de Br (M+H) $^+$.

Ejemplo I-91B

2-(2-bromofenil)-3-metil-2*H*-azirina

A una solución de 1-(2-bromofenil)propan-2-ona oxima (5,17 g, 22,67 mmol) del Ejemplo I-91A y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (7,92 mL, 45,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (227 mL) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (3,53 mL, 45,3 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano anhidro mediante cánula. Después de agitar a temperatura ambiente por 1 hora, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (13,67 mL, 91 mmol) se añadió gota a gota. Se continuó agitando a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó usando un cartucho de 120 g de gel de sílice con 10 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,54 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,54 (s, 3H). MS (ESI+) m/z (M+H) $^+$.

Ejemplo I-91C

4-bromo-2-metil-1*H*-indol

Una solución de 2-(2-bromofenil)-3-metil-2*H*-azirina (1,73 g, 8,24 mmol) del Ejemplo I-91B en *o*-xileno (27,5 mL) se calentó a 170 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se purificó usando un cartucho de 80 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,32 (dq, J = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 0,9 Hz, 3H). MS (ESI-) m/z 208 (M-H) $^-$.

Ejemplo I-91D

2-metil-1*H*-indol-4-sulfonamida

Una solución de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (0,978 g, 4,66 mmol) del Ejemplo I-91C, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio-1,4-disulfonato (0,671 g, 2,79 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio(II), 0,165 g, 0,233 mmol) en 2-propanol (23,28 mL) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,439 mL, 13,97 mmol) se roció con nitrógeno y se calentó a 75 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para dar 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfinato crudo. A la solución se añadió 40 mL de agua, seguido por acetato de sodio (0,458 g, 5,59 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (0,632 g, 5,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. Se añadieron acetato de sodio (0,458 g, 5,59 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (0,632 g, 5,59 mmol) adicional. Después 4 horas, base de Hunig (2 mL) se añadió para hacer la mezcla de reacción más básica, y se añadió ácido (aminooxi)sulfónico (0,632 g, 5,59 mmol) adicional. Una hora después, el solvente se redujo en volumen y la mezcla se extrajo con 2 x 200 mL de acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice con un acetato de sistema de solvente de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,32 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,06 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (dt, J = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 0,8 Hz, 3H). MS (ESI-) m/z 208 (M-H) $^-$.

Ejemplo I-91E

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metil-1*H*-indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,272 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (104 mg, 0,545 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (36,6 mg, 0,300 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metil-1*H*-indol-4-sulfonamida (57,3 mg, 0,272 mmol) del Ejemplo I-91D. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas y se inactivó con 0,5 mL de en HCl acuoso. El material crudo se purificó usando a 1 2g cartucho de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano y el producto resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,42 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,42 (dt, J = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,21 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (q, J = 4,4 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-92

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonyl)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropanocarboxílico (33 mg, 0,124 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (47,7 mg, 0,249 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (24 mg, 0,196 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida (47 mg, 0,155 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con 0,2 mL de HCl acuoso y se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-4-il)ciclopropanocarboxamida. *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(5-isobutoxi-2-metoxipiridin-4-il)ciclopropanocarboxamida se disolvió en etanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL), se desgasificó pasando una corriente de nitrógeno burbujeante, y se trató con RhCl(PPh₃)₃ (Catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfano)rodio(I), 3,2 mg, 3,46 μmol). La reacción se agitó a 100 °C. Después 4 horas, se añadió RhCl(PPh₃)₃ (1 mg) y se continuó agitando con calentamiento durante toda la noche. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se trituró con éter. El precipitado se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 8,78 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,36 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,29 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,02 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,68 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 471 (M+H)⁺.

Ejemplo I-93

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-93A

3-(2-bromo-4-metilfenoxi)oxetano

A 2-bromo-4-metilfenol (1,3 mL, 10,63 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (2,94 g, 21,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos antes de añadir 3-bromooxetano (2,91 g, 21,25 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a 50 °C por 72 horas con agitación. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la reacción se filtró. El material se lavó con acetato de etilo (50 mL) dos veces. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 80 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a 0-40 % gradiente para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,21 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 7,4, 6,2 Hz, 2H), 4,87 - 4,81 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo I-93B

1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 3-(2-bromo-4-metilfenoxi)oxetano (1,724 g, 7,09 mmol) del Ejemplo I-93A en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,082 g, 0,142 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,101 g, 0,142 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,54 M solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) en tetrahidrofurano (26,3 mL, 14,18 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), se diluyó con metil *terc*-butil éter (400 mL), y las

capas se separaron. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 80 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (ddt, J = 8,2, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 4,95 (ddt, J = 6,9, 6,1, 0,8 Hz, 2H), 4,70 (ddt, J = 6,9, 5,2, 0,8 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,28 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 1,63 (qd, J = 4,0, 0,6 Hz, 2H), 1,18 - 1,11 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 263 (M+H)⁺.

Ejemplo I-93C

ácido 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,84 g, 7,01 mmol) del Ejemplo I-93B se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL) y agua (5 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (1,922 g, 48,1 mmol) y se agitó a 50 °C por 16 horas. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso concentrado (~ 4 mL, se diluyó con hielo) hasta que el pH se acidificó. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,66 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,22 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,74 (dd, J = 7,2, 5,3 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,68 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,21 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 247 (M-H)⁻.

Ejemplo I-93D

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,266 mmol) del Ejemplo I-93C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (114 mg, 0,595 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (33 mg, 0,270 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (55,4 mg, 0,266 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas y se inactivó con 0,3 mL de en HCl acuoso. El material crudo se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano y el producto resultante se trituró con éter luego metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,05 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (dt, J = 8,9, 1,2 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 4,80 - 4,69 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,54 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,05 (q, J = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 437 (M-H)⁻.

Ejemplo 1-94

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

El Ejemplo 1-94 se preparó como se describió en el Ejemplo 1-26, se sustituyó ácido 1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropano-1-carboxílico por el Ejemplo I-26B. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,35 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,37 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,06 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,71 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (APCI) *m/z* 443,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-95

1-(2-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi)-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-95A

(*R*)-2-bromo-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-4-metilbenceno

En un frasco de 100 mL se añadió 2-bromo-4-metilfenol (0,897 g, 4,60 mmol) y trifetilfosfina (1,932 g, 7,37 mmol) en tetrahidrofurano (23,02 mL). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, y DIAD (diisopropil azodicarboxilato, 1,433 mL, 7,37 mmol) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó brevemente bajo nitrógeno a temperatura ambiente. (S)-1-Metoxipropan-2-ol (0,415 g, 4,60 mmol) se añadió gota a gota a la solución. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 30 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,34 (dt, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 4,46 (pd, J = 6,2, 4,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,4, 5,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 10,3, 4,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,26 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,36 - 1,30 (m, 3H).

Ejemplo I-95B

(R)-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de *(R)*-2-bromo-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-4-metilbenceno (0,350 g, 1,351 mmol) del Ejemplo I-95A en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,016 g, 0,027 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,019 g, 0,027 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,54 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (5,00 mL, 2,70 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó por 5 horas a temperatura ambiente y se añadió 3 mL adicional reactivo de ZnBr y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25mL), se diluyó con metil *terc*-butil éter (200 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 24 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (h, J = 5,9 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,61 - 1,57 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,16 - 1,09 (m, 2H).

Ejemplo I-95C

ácido *(R)*-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

(R)-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,251 g, 0,902 mmol) del Ejemplo I-95B se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL), y agua (1 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (0,185 g, 4,63 mmol) y se agitó a 70 °C por 45 minutos. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con HCl concentrado acuoso (aproximadamente 4 mL, se diluyó con hielo) hasta que el pH se acidificó. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se azeotropizó con tolueno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 4,55 (td, J = 6,3, 4,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 10,2, 6,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,2, 4,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,18 (dt, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 1H). MS (ESI-) *m/z* 263 (M-H)⁻.

Ejemplo I-95D

1-(2-(((2*R*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido *(R)*-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (59 mg, 0,223 mmol) del Ejemplo I-95C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (96 mg, 0,501 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (28 mg, 0,229 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (46,5 mg, 0,223 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y se inactivó con 0,3 mL de en HCl acuoso. El material crudo se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano y el producto resultante triturado con éter luego a pequeña cantidad de metanol para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,99 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (ddd, J = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,4, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,94 - 6,92 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (pd, J = 6,2, 4,5 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 10,1, 6,1 Hz, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,00 (td, J = 3,7, 2,2 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 437 (M-H)⁻.

Ejemplo I-96

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-96A

N-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (35 mg, 0,140 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N,N*-dimetilpropano-1,3-diamina (65 mg, 0,339 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (20 mg, 0,164 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida (52 mg, 0,171 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 0,3 mL de HCl acuoso y se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI+) *m/z* 535 (M+H)⁺.

Ejemplo I-96B

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

Una solución de etanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se desgasificó burbujeando nitrógeno a través de por 15 minutos. La mezcla se añadió bajo nitrógeno a una mezcla de *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(2-isobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (73 mg, 0,137 mmol) del Ejemplo I-96A y $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (Catalizador Wilkinson's, cloridotris(trifenilfosfano)rodio(I), 4,3 mg, 4,65 μmol). La reacción se calentó a 100 °C por 4 horas. La reacción se enfrió y se filtró y el material resultante se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm $\times$ 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,75 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,41 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,31 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,97 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,67 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (APCI+) m/z 455 (M+H)⁺.

Ejemplo I-97

N-(2-aminoquinolin-5-il-sulfonyl)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (35 mg, 0,149 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (65 mg, 0,339 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (25 mg, 0,205 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida (47 mg, 0,155 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 0,3 mL de HCl acuoso y se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(2-isopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida. Se combinó bajo nitrógeno *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(2-isopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida con $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfano)rodio(I), 3,2 mg, 3,46 μmol) en una solución desgasificada de etanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL). La reacción se calentó a 100 °C por 4 horas. La reacción se enfrió y se filtró y el material resultante se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm $\times$ 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,73 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,91 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,06 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,27 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,99 (q, J = 4,4 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 441 (M+H)⁺.

Ejemplo I-98

N-(2-aminoquinolina-5-sulfonyl)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (35 mg, 0,133 mmol), clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (58 mg, 0,303 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (25 mg, 0,205 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-(dialilamino)quinolina-5-sulfonamida (46 mg, 0,152 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de HCl acuoso y se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida. El *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonyl)-1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida se combinó con $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfano)rodio(I), 3,2 mg, 3,46 μmol) en una solución desgasificada de etanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL) bajo nitrógeno. La reacción se calentó hasta 100 °C por 4 horas. La reacción se enfrió y se filtró y el material resultante se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm $\times$ 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 1,42 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,35 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,01 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,68 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (APCI+) m/z 469 (M+H)⁺.

Ejemplo I-99

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,205 mmol) del Ejemplo I-103E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (79 mg, 0,410 mmol) y *N,N*-

dimetilpiridin-4-amina (27,6 mg, 0,226 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (42,7 mg, 0,205 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 10 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material

5 crudo se trituró con metanol (0,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,48 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,33 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 0,74 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 481 (M-H)⁻.

Ejemplo I-100

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-100A

2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno

2-Bromo-4-clorofenol (3,82 g, 18,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (92 mL). La suspensión resultante se enfrió hasta <-25 °C en un baño de acetona-hielo seco y se añadió dietilo (bromodifluorometil)fosfonato (4,91 mL, 27,6 mmol), seguido por adición gota a gota de potasio hidróxido (20,66 g, 368 mmol) a una tasa en la que la temperatura se mantuvo por debajo de -15 °C. Después de la adición se completó (<5 minutos), la reacción se agitó por unos 15 minutos adicionales y se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con metil *terc*-butil éter, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, y se concentró. El material crudo se purificó gel de sílice cromatografía, se eluyó con 0-10 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 73,0 Hz, 1H).

Ejemplo I-100B

1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno (0,887 g, 3,45 mmol) del Ejemplo I-100A en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,040 g, 0,069 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (0,049 g, 0,069 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, y una solución en tetrahidrofurano de 0,54 M bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,76 mL, 6,89 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó por 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL), se diluyó con metil *terc*-butil éter (200 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar a material crudo que se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 24 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,45 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 2H).

Ejemplo I-100C

1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (260 mg, 0,940 mmol) del Ejemplo I-100B y PEPPSI IPentCl (17 mg, 0,020 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se purgó con nitrógeno por 5 minutos. Dimetilzinc (1,880 mL, 1,880 mmol), 1 M en tetrahidrofurano, se añadió gota a gota. Después 30 minutos, se añadió solución de dimetilzinc (1 mL, 1 mmol) adicional. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 50 °C. Después 4 horas, la reacción se enfrió, se inactivó con 15 mL de cloruro de amonio acuoso saturado, y se diluyó con 150 mL de metil *terc*-butil éter. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 5-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 7,10 (dd, J = 6,4, 2,2 Hz, 2H), 7,02 (dt, J = 8,8, 1,0 Hz, 1H), 6,44 (td, J = 74,5, 0,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,18 (q, J = 4,3 Hz, 2H).

Ejemplo I-100D

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (58 mg, 0,239 mmol) del Ejemplo I-100C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (92 mg, 0,479 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (29,3 mg, 0,239 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (70 mg, 0,336 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 0,3 mL de 1 N HCl acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x 1 mL). Los extractos se concentraron y el material crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,64 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,31 (dt, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,34 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,03 (q, J = 4,6 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 431 (M-H)⁻.

Ejemplo I-101

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-101A

2-(4-etoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo

Una solución recién preparada de (1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)zinc(II) bromuro (146 mL, 21,93 mmol) se realizó tratando una suspensión de zinc (5,42 g, 83 mmol) en tetrahidrofurano (153 mL) con bromo (0,569 mL, 11,05 mmol) y tratando la solución a temperatura ambiente con adición gota a gota de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (10,0 g, 55,2 mmol) con agitación a temperatura ambiente por 2 horas. 1-Bromo-4-etoxibenceno (2,132 mL, 14,62 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (58,5 mL), y se añadieron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (0,208 g, 0,292 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,168 g, 0,292 mmol). La solución preparada recientemente (1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)zinc(II) bromuro (146 mL, 21,93 mmol) se añadió gota a gota manteniendo una exoterma ligera de ~ 3 °C. La reacción se agitó por 60 minutos a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 mL), y se diluyó con metil *terc*-butil éter. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se cargó directamente en una columna de 120 g gel de sílice y se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,03 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,43 - 1,38 (m, 9H). MS (ESI+) *m/z* 222 (M+H)⁺.

Ejemplo I-101B

2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo

Una solución de 2-(4-etoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (1,35 g, 6,07 mmol) del Ejemplo I-101A en acetonitrilo (20,24 mL) se trató con *N*-bromosuccinimida (1,135 g, 6,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se diluyó con 200 mL de metil *terc*-butil éter, y se inactivó con 100 mL de 5 % solución acuosa de NaOH. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró a ~ 20 mL, y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró y se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 30 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,51 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,45 (td, J = 7,0, 0,6 Hz, 3H).

Ejemplo I-101C

2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

A una solución enfriada (<5 °C) de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (1,25 g, 4,15 mmol) del Ejemplo I-101B en tetrahidrofurano (8,30 mL) se añadió una solución de 1 M hidruro de litio aluminio (2,91 mL, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano durante 10 minutos, manteniendo una temperatura interna <10 °C. Después 1 hora, la reacción se inactivó mediante la adición de 1,5 mL de acetona, se diluyó con acetato de etilo y se agitó con 50 mL de sal de Rochelle acuosa saturada hasta que aparecieron dos capas claras. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,04 - 0,85 (m, 1H).

Ejemplo I-101D

2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benceno

A una solución fría (baño de hielo) de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (1,1 g, 4,03 mmol) del Ejemplo I-101C en tetrahidrofurano (8,05 mL) se añadió hidruro de sodio (0,242 g, 6,04 mmol) y la reacción se agitó a 5 °C por una hora. Se añadió yodometano (0,501 mL, 8,05 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 16 horas. Se añadió agua lentamente para inactivar la reacción y la solución se diluyó con metil *tert*-butil éter (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo I-101E

1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benceno (0,80 g, 2,79 mmol) del Ejemplo I-101D en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,032 g, 0,056 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno) (0,040 g, 0,056 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 10 minutos. Una solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,45 M, 12,38 mL, 5,57 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos y la temperatura lentamente aumentó desde 19-23 °C. La reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, y se añadió bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,38 mL, 5,57 mmol) adicional y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y se diluyó con metil *tert*-butil éter (400 mL). Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,24 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,60 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,12 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 307 (M+H)⁺.

Ejemplo I-101F

ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,843 g, 2,75 mmol) del Ejemplo I-101E se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL), metanol (4 mL), y agua (4 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (0,569 g, 14,23 mmol) y se agitó a 50 °C por 15 horas. La reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 2N ácido cítrico acuoso (aproximadamente 8 mL) hasta el pH ~ 5. La emulsión resultante se agitó vigorosamente, la capa acuosa se eliminó, y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 0,3 mL). La mezcla se secó mediante azeótropo con tolueno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,24 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,64 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,17 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 290,9 (M-H)⁻.

Ejemplo I-101G

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (72 mg, 0,246 mmol) del Ejemplo I-101F, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (94 mg, 0,493 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,1 mg, 0,246 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (56 mg, 0,269 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,42 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,94 (dt, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,60 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,30 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,20 (s, 6H), 0,93 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,69 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 481 (M-H)⁻.

Ejemplo I-102

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-102A

1-(4-etoxifenil)ciclobutanol

A una solución fría (baño de hielo/NaCl) de 1M bromuro de (4-etoxifenil)magnesio (50 mL, 50,0 mmol) se añadió ciclobutanona (3,25 g, 45,5 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0 °C. La reacción se dejó para calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 5 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL) y se diluyó con metil *terc*-butil éter (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,44 - 7,37 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,34 (tdd, J = 9,5, 7,7, 3,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,63 (dddd, J = 16,4, 11,2, 8,7, 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo I-102B

1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno

A una solución fría (baño de hielo) de 1-(4-etoxifenil)ciclobutanol (8,74 g, 45,5 mmol) del Ejemplo I-102A en tetrahidrofurano (91 mL) se añadió hidruro de sodio (3,09 g, 77 mmol) y la reacción se agitó a 5 °C por una hora. Se añadió yodometano (6,23 mL, 100 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 18 horas. Se añadió agua lentamente para inactivar la reacción y la solución se diluyó con metil *terc*-butil éter (300 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,37 - 7,29 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,44 - 2,26 (m, 4H), 1,92 (dtd, J = 11,1, 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 1H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo I-102C

2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno

Una solución de 1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno (0,47 g, 2,278 mmol) del Ejemplo I-102B en acetonitrilo (7,59 mL) se trató con NBS (*N*-bromosuccinimida, 0,426 g, 2,392 mmol), se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, y se calentó hasta 40 °C por 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de metil *terc*-butil éter, y se inactivó con 10 mL de 5 % NaOH acuoso. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta ~ 20 mL, y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró y se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 30 %) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (td, J = 6,9, 3,9 Hz, 1H).

Ejemplo I-102D

1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno (230 mg, 0,807 mmol) del Ejemplo I-102C en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (9,28 mg, 0,016 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (11,46 mg, 0,016 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 10 minutos. A solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,45 M, 4 mL, 1,800 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos y la temperatura lentamente aumentó desde 19-23 °C. La reacción se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (2 mL, 0,90 mmol) adicional y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y se diluyó con metil *terc*-butil éter (100 mL). Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó en un cartucho de 24 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,31 - 7,22 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 1,94 (dtd, J = 11,1, 9,1, 4,7 Hz, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,61 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 (q, J = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-102E

ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,160 g, 0,526 mmol) del Ejemplo I-102D se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,122 g, 3,05 mmol) y se agitó a 70 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y

cuidadosamente se inactivó con 2N ácido cítrico acuoso (aproximadamente 1,5 mL) hasta el pH ~ 5. El agua se eliminó por filtración y el material se lavó con agua y se secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 11,40 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,44 - 2,30 (m, 4H), 1,94 (dt, J = 11,1, 9,4, 4,9 Hz, 1H), 1,76 - 1,58 (m, 3H), 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,21 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 288,9 (M-H)⁻.

Ejemplo I-102F

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxílico (72 mg, 0,248 mmol) del Ejemplo I-102E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (95 mg, 0,496 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,3 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (55 mg, 0,264 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 9,01 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,23 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,34 - 2,11 (m, 4H), 1,81 (ddq, J = 11,0, 9,3, 4,8 Hz, 1H), 1,54 (dp, J = 10,9, 8,3 Hz, 1H), 1,29 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,92 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,71 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 479 (M-H)⁻.

Ejemplo I-103

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-103A

1-(3-bromo-4-etoxifenil)etanona

A una solución de 1-(4-etoxifenil)etanona (10 g, 60,9 mmol) en metanol (70 mL) y agua (7 mL) se añadió dibromo (3,28 mL, 63,9 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó y la reacción se diluyó con agua (20 mL), y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró al vacío. La mezcla se purificó en cartucho de 40 g de gel de sílice con 100 % diclorometano durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,19 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 243 (M+H)⁺.

Ejemplo I-103B

2-(3-bromo-4-etoxifenil)propan-2-ol

A una solución de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (2,98 mL, 8,93 mmol) y tetrahidrofurano (3 mL) a -30 °C se añadió gota a gota 1-(3-bromo-4-etoxifenil)etanona (1,55 g, 6,38 mmol) del Ejemplo I-103A en diclorometano (6 mL). La mezcla de reacción se agitó por 90 minutos a -15 °C, y 1 hora a -5 °C. La mezcla se inactivó con acético ácido (0,548 mL, 9,56 mmol), se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con diclorometano. El solvente se evaporó al vacío y el residuo resultante se purificó en un cartucho de 40 g de gel de sílice se eluyó con un gradiente 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 241 (M+H-H₂O)⁺.

Ejemplo I-103C

2-bromo-1-etoxi-4-(2-etoxipropan-2-il)benceno

A una solución de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)propan-2-ol (400 mg, 1,544 mmol) del Ejemplo I-103B en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (154 mg, 3,86 mmol). Después 30 minutos, se añadió yodoetano (481 mg, 3,09 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C por 16 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (80 mL) y se extrajo con diclorometano. El material crudo se purificó en cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 241 (M+H-CH₃CH₂OH)⁺.

Ejemplo I-103D

1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,015 g, 0,027 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno, 0,019 g, 0,027 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió 2-bromo-1-etoxi-4-(2-etoxipropan-2-il)benceno (0,385 g, 1,341 mmol) del Ejemplo I-103C en 1 mL de tetrahidrofurano seguido por una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (5,96 mL, 2,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, se añadió otro reactivo equivalente de Zn (3 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió otro reactivo equivalente de Zn (3 mL) y la reacción se agitó a total de 4 días a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50 °C por 16 horas y se calentó a 70 °C por 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, y se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptanos a 0-100 % gradiente durante un periodo de 12 minutos para proporcionar el producto crudo. El material crudo se sometió nuevamente a cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con 100 % diclorometano por 7 minutos seguido por 100 % de acetato de etilo por 2 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,25 (m, 1H), 7,24 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,04 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,59 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 261 (M+H-CH₃CH₂OH)⁺.

Ejemplo I-103E

ácido 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico

Se disolvió 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,295 g, 0,963 mmol) del Ejemplo I-103D en tetrahidrofurano (1,5 mL), metanol (1,500 mL), y agua (1,500 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (0,193 g, 4,81 mmol, se agitó a 35 °C por 16 horas, se concentró, se enfrió en un baño de hielo, y cuidadosamente se inactivó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente 2,5 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 10,48 (bs, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,65 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 291 (M-H)⁻.

Ejemplo I-103F

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,171 mmol) del Ejemplo I-103E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (65,6 mg, 0,342 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (20,89 mg, 0,171 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (40 mg, 0,180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 2 N ácido cítrico acuoso (0,2 mL) y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos para proporcionar el material crudo. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,38 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,18 (ddd, J = 7,4, 5,2, 1,1 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,63 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,09 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,30 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,72 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 495 (M-H)⁻.

Ejemplo I-104

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-104A

2-bromo-1-etoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno

A una solución de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)propan-2-ol (400 mg, 1,544 mmol) Ejemplo I-103B en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (123 mg, 3,09 mmol), 60 % en peso en aceite mineral. Después 30 minutos, se añadió yodometano (0,193 mL, 3,09 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C por 6 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (70 mL) y se extrajo con diclorometano. El material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (DCI+) *m/z* 241 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-104B

1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,016 g, 0,028 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (0,020 g, 0,028 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) a temperatura ambiente se añadió 2-bromo-1-etoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno (0,385 g, 1,409 mmol) del Ejemplo I-104A en 1 mL tetrahidrofurano seguido por una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (6,26 mL, 2,82 mmol). Después 3 horas, se añadió reactivo de Zn adicional (3 mL), la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se añadió reactivo de Zn adicional (3 mL) y la reacción se agitó a total de 4 días a temperatura ambiente, y se calentó a 50 °C por 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a 0-100 % gradiente durante un periodo de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,24 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,59 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,11 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 261 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-104C

ácido 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,345 g, 1,180 mmol) del Ejemplo I-104B se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 mL), metanol (1,500 mL), y agua (1,500 mL), y se trató con hidróxido de sodio (0,236 g, 5,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C por 16 horas, se concentró, se enfrió en un baño de hielo, y cuidadosamente se inactivó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente 3 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y la capa acuosa se decantó. El material crudo se lavó con agua y se decantó. El material se lavó con agua y se secó azeotropizando con tolueno (3 x 2 mL) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 10,56 (bs, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,65 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 277 (M-H)⁻.

Ejemplo I-104D

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,180 mmol) del Ejemplo I-104C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (68,9 mg, 0,359 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (21,95 mg, 0,180 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (40 mg, 0,180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,40 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,31 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,93 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,74 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 481 (M-H)⁻.

Ejemplo I-105

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,189 mmol) del Ejemplo I-102E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (72,6 mg, 0,379 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (23,14 mg, 0,189 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (40 mg, 0,180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos para producir el producto, que se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35 - 2,13 (m, 4H), 1,81 (dtd, J = 15,6, 9,6, 4,7 Hz, 1H), 1,56 (dq, J = 10,6, 8,2 Hz, 1H), 1,29 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,92 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,74 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI-) *m/z* 493 (M-H)⁻.

Ejemplo I-106

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

5 Ejemplo I-93C (49,2 mg, 0,20 mmol, 1,1 eq) se cargó en un vial de 4 mL. 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl (68,4 mg, 0,36 mmol, 2,0 eq) y 4-dimetilaminopiridina (24,2 mg, 0,20 mmol, 1,1 eq) en diclorometano (0,4 mL) se añadió al vial que contenía el ácido carboxílico. Una lechada de 2-metilquinolina-5-sulfonamida en diclorometano (0,8 mL) se añadió y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa/Método MS de ácido trifluoroacético 6 para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,90 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94 (p, J = 5,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 7,2, 6,0 Hz, 2H), 4,12 (dd, J = 7,2, 5,1 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,25 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,99 (q, J = 4,4 Hz, 2H). MS (APCI) *m/z* 453,2 (M+H)⁺.

Ejemplo I-107

1-(2-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi]-5-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

20 Ejemplo I-107 se preparó como se describió en el Ejemplo I-106, se sustituyó Ejemplo I-95C por el Ejemplo I-93C. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆:D₂O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (h, J = 5,8 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,37 - 1,30 (m, 1H), 1,23 - 1,15 (m, 1H), 1,07 - 0,99 (m, 1H), 0,93 - 0,84 (m, 4H). MS (APCI) *m/z* 469,2 (M+H)⁺.

Ejemplo I-108

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-108A

6-isobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina

35 5-Bromo-2-isobutoxipiridina (0,507 g, 2,203 mmol) [CAS # 1251385-87-1] se combinó con a 40 % en peso solución de dimetilamina (3,65 g, 32,4 mmol) en agua y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno por cinco minutos. Se añadieron 3 cápsulas de catalizador HPMC (cada una que contenía 1,2 mg alil-paladio, 4,5 mg cBRIDP (di-*tert*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina), y 110 mg potasio *tert*-butoxido) y la reacción se calentó hasta 50 °C por 3 horas. La reacción se calentó a 50 °C por 24 horas, y 40 % dimetilamina acuosa (3,65 g, 32,4 mmol) y se añadieron 2 cápsulas de catalizador HPMC más. La mezcla se calentó a 50 °C por 16 horas. La reacción se enfrió y se disolvió en acetato de etilo y salmuera. Los compuestos orgánicos se separaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 9,0, 3,2, 0,9 Hz, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 6,8, 1,1 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 0,8 Hz, 6H), 2,07 (dtd, J = 13,6, 6,8, 1,0 Hz, 1H), 1,01 (dd, J = 6,7, 1,0 Hz, 6H). MS (ESI⁺) *m/z* 195 (M+H)⁺.

Ejemplo I-108B

2-bromo-6-isobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina

50 6-Isobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina (0,152 g, 0,782 mmol) del Ejemplo I-108A se combinó con 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,167 g, 0,939 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se redujo en volumen, y la reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (100 mL). Los compuestos orgánicos se separaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,07 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo I-108C

60 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de metilo

65 A una solución de 2-bromo-6-isobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amina (62 mg, 0,227 mmol) del Ejemplo I-108B en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (2,61 mg, 4,54 μmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno) (3,23 mg, 4,54 μmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 10 minutos, y una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,926 mL, 0,454 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se agitó por 16 horas a

temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL) y los compuestos orgánicos se separaron y el material crudo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 12 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,46 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 6,7, 0,6 Hz, 2H), 3,66 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,58 (d, J = 0,6 Hz, 6H), 2,05 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,49 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 2,9 Hz, 2H), 1,00 (dd, J = 6,7, 0,6 Hz, 6H).

Ejemplo I-108D

ácido 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxílico

A una solución de 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (53 mg, 0,181 mmol) del Ejemplo I-108C en tetrahidrofurano (0,5 mL), metanol (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se añadió hidróxido de sodio (43 mg, 1,075 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 16 horas. El solvente se redujo bajo una corriente de nitrógeno y la reacción se inactivó con 0,55 mL de 2 N ácido cítrico acuoso. La capa acuosa se eliminó mediante pipeta y el material resultante se lavó con agua (2 x 1 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,06 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,72 (q, J = 3,8, 3,3 Hz, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 279 (M+H)⁺.

Ejemplo I-108E

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il)ciclopropanocarboxílico (48 mg, 0,172 mmol) del Ejemplo I-108D, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (66,1 mg, 0,345 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (21,07 mg, 0,172 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (35,9 mg, 0,172 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2 N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material crudo se trituró con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido) δ ppm 12,06 (s, 1H), 8,97-9,05 (m, 2H), 8,23-8,34 (m, 2H), 7,89 (dd, J=8,5,7,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,6,4,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,6 Hz, 1H), 3,88 (d, J=6,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,94 (hept, J=,6,7,6,7 Hz, 1H), 1,20 (q, J=4,1 Hz, 2H), 0,99 (q, J=3,9 Hz, 2H), 0,90 (d, J=6,7 Hz, 6H). MS (ESI-) *m/z* 467 (M-H)⁻.

Ejemplo I-109

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-109A

3-bromo-2-isobutoxipiridina

3-Bromo-2-fluoropiridina (1,06 g, 6,02 mmol) y 2-metilpropan-1-ol (0,577 mL, 6,25 mmol) se combinaron y se añadió una 1M solución de potasio 2-metilpropan-2-olato (7,23 mL, 7,23 mmol) en tetrahidrofurano, gota a gota, y la temperatura aumentó desde 20-35 °C. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con metil *terc*-butil éter (500 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El material crudo se sometió a cromatografía usando un cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,08 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,15 (dp, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo I-109B

1-(2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 3-bromo-2-isobutoxipiridina (1,287 g, 5,59 mmol) del Ejemplo I-109A en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,064 g, 0,112 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,080 g, 0,112 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 10 minutos. Una 0,45 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12 mL, 5,88 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos y la temperatura lentamente aumentó desde 24,4-34,2 °C. La reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (5 mL, 2,45 mmol) adicional y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso (30 mL) y se diluyó con metil *terc*-butil éter (200 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el material

crudo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,07 (dd, J = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,07 (dp, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (APCI+) *m/z* 249,9 (M+H)⁺.

Ejemplo I-109C

1-(5-bromo-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se combinó 1-(2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,17 g, 4,69 mmol) del Ejemplo I-109B con 1-bromopirrolidina-2,5-diona (0,971 g, 5,46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La reacción se agitó a 50 °C por 19 horas. La reacción se enfrió, se inactivó con agua (30 mL) y se extrajo con metil *tert*-butil éter (200 mL). Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,06 (dp, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,64 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,10 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (APCI+) *m/z* 330 (Doblete de Br) (M+H)⁺.

Ejemplo I-109D

1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se combinó 1-(5-bromo-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,449 g, 1,368 mmol) del Ejemplo I-109C con fosfato de potasio (0,926 g, 4,36 mmol), y DAVEPHOS-PD-G3 (metanosulfonato 2-diciclohexilfosfino-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenil(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II), 0,104 g, 0,137 mmol) y se puso bajo nitrógeno. Dimetilamina (6 mL, 12,00 mmol) 2M en tetrahidrofurano se añadió y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno por 3 minutos. La reacción se selló y se calentó hasta 80 °C por 72 horas. La reacción se enfrió y el solvente se redujo bajo una corriente de nitrógeno. Los compuestos orgánicos se filtraron y se purificó usando un cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,04 (dp, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,11 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 293 (M+H)⁺.

Ejemplo I-109E

ácido 1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

A una solución de 1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de metilo (350 mg, 1,197 mmol) del Ejemplo I-109D en tetrahidrofurano (3 mL), metanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de sodio (403 mg, 10,08 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 2 horas. El solvente se redujo bajo una corriente de nitrógeno y la reacción se inactivó con 4,3 de 2N ácido cítrico acuoso. La capa acuosa se eliminó mediante pipeta y el material resultante se lavó con agua (2 x 1 mL) y se azeotropizó con tolueno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,05 (dp, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,63 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,14 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 279 (M+H)⁺.

Ejemplo I-109F

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (58 mg, 0,208 mmol) del Ejemplo I-109E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (80 mg, 0,417 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (25,5 mg, 0,208 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (49 mg, 0,220 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm x 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,57 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,22 (dp, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,01 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,55 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (APCI+) *m/z* 483 (M+H)⁺.

Ejemplo I-110

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-110A

2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo

Una solución de 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (2 g, 9,60 mmol) [CAS # 6274-50-6] y N-bromosuccinimida (1,880 g, 10,56 mmol) en acetonitrilo (12,00 mL) se agitó a 38 °C por 16 horas. El solvente se evaporó al vacío. El material crudo se trituró con diclorometano, y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 287 (M+H)⁺.

Ejemplo I-110B

2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo (2,1 g, 7,31 mmol) del Ejemplo I-110A en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió una solución de 1M hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (14,63 mL, 14,63 mmol). La reacción se agitó a 0 °C por 2 horas y se inactivó con 30 mL 1 N ácido cítrico acuoso. La capa orgánica se separó y el solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía usando un cartucho de 24 g de gel de sílice con gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,22 (t, J = 6,5 Hz, 1H). MS (ESI+) *m/z* 241 (M+H-H₂O)⁺.

Ejemplo I-110C

2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benceno

A una solución de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (700 mg, 2,70 mmol) del Ejemplo I-110B en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (216 mg, 5,40 mmol) como un 60 % en peso dispersión en aceite mineral. Después 30 minutos, se añadió yodometano (0,338 mL, 5,40 mmol) y la reacción se agitó 1 hora a 0 °C y por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 12 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (d, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 241 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-110D

1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benceno (0,665 g, 2,434 mmol) del Ejemplo I-110C en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,028 g, 0,049 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno) (0,035 g, 0,049 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, y a 0,49 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,94 mL, 4,87 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente y por 3 horas a 67 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), se diluyó con acetato de etilo (40 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con 100 % diclorometano por 13 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,25 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,59 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 261 (M+H-metanol)⁺.

Ejemplo I-110E

ácido 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico

1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,4 g, 1,368 mmol) del Ejemplo I-110D se disolvió en tetrahidrofurano (1,8 mL) y metanol (1,8 mL), y agua (1,8 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,274 g, 6,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante toda la noche, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente 3,4 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se agitó vigorosamente y la capa acuosa se decantó. El material crudo se disolvió en éter. La mezcla se concentró, se azeotropizó con tolueno (3 x 10 mL) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,25 (d, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,64 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) *m/z* 277 (M-H)⁻.

Ejemplo I-110F

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,216 mmol) del Ejemplo I-110E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,431 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (29,0 mg, 0,237 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (44,9 mg, 0,216 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (1,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 8,7 Hz, 0H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 1,30 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 0,96 (q, J = 4,4 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 469 (M+H)⁺.

Ejemplo I-111

1-(5-etil-2-[[*(2R)*-1-metoxipropan-2-il]oxi]fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-111A

2-bromo-4-etilfenol

A una solución enfriada a 0 °C de 4-etilfenol (12,94 g, 106 mmol) en diclorometano (212 mL) se añadió dibromo (5,70 mL, 111 mmol) lentamente. Después de la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó por 5 minutos y se inactivó con en NaOH acuoso. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se concentró y se purificó en un cartucho de 220 g de gel de sílice se eluyó con un gradiente 0-20 % metil *terc*-butil éter/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,56 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 - 1,15 (t, 3H).

Ejemplo I-111B

(*R*)-2-bromo-4-etil-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benceno

En un frasco de 100 mL se añadió 2-bromo-4-etilfenol (0,669 g, 3,33 mmol) del Ejemplo I-111A y trifenilfosfina (1,397 g, 5,33 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y se añadió (*E*)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (1,049 mL, 5,33 mmol). La mezcla se agitó brevemente bajo nitrógeno a temperatura ambiente, (*S*)-1-metoxipropan-2-ol (0,326 mL, 3,33 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en un cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,36 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 10,3, 5,8 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 10,3, 4,7 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 273 (M+H)⁺.

Ejemplo I-111C

(*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de (*R*)-2-bromo-4-etil-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benceno (0,48 g, 1,757 mmol) del Ejemplo I-111B en tetrahidrofurano (7 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,020 g, 0,035 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (0,025 g, 0,035 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, luego a 0,54 M solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (7,81 mL, 3,51 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó por 16 horas a 35 °C. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), se

diluyó con acetato de etilo (40 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a 0-100 % gradiente durante un periodo de 12 minutos. El material se sometió a cromatografía nuevamente en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con 100 % diclorometano por 8 min para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,05 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (h, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (dd, *J* = 10,2, 5,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, *J* = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,55 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 3,8 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 293 (M+H)⁺.

Ejemplo I-111D

ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico

(*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,44 g, 1,505 mmol) del Ejemplo I-111C se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL), y agua (2 mL), y se trató con hidróxido de sodio (0,301 g, 7,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante toda la noche, se concentró, se enfrió en un baño de hielo, y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1 N (aproximadamente 3,6 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se extrajo con diclorometano, y se concentró. El material crudo se azeotropizó con tolueno (3 x 10 mL) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,55 (h, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,2, 5,6 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,17 - 1,11 (m, 2H). MS (ESI-) *m/z* 279 (M+H)⁺.

Ejemplo I-111E

1-(5-etil-2-(((2*R*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)N-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,216 mmol) del Ejemplo I-111D, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,431 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (29,0 mg, 0,237 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (44,9 mg, 0,216 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter (1,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,46 (s, 1H), 9,10 - 8,98 (m, 2H), 8,43 - 8,24 (m, 2H), 7,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 2,51 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (ddd, *J* = 10,8, 6,8, 4,3 Hz, 1H), 1,22 (ddd, *J* = 9,5, 6,8, 4,3 Hz, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (bs, 1H), 0,88 (bs, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-112 (compuesto de la invención)

1-(5-etil-2-(((2*R*)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,216 mmol) del Ejemplo I-111D, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (83 mg, 0,431 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (29,0 mg, 0,237 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (47,9 mg, 0,216 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter (0,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,40 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,8, 4,6 Hz, 2H), 7,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (p, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,06 (dd, *J* = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (ddd, *J* = 11,1, 6,7, 4,4 Hz, 1H), 1,22 (ddd, *J* = 9,6, 7,0, 4,3 Hz, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (bs, 1H), 0,88 (bs, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-113

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-113A

(*S*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenceno

A una solución fría (-30 °C) de (2S)-2-metoxi-1-propanol (0,637 mL, 6,13 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,717 mL, 9,20 mmol) seguido por adición en gota a gota de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,713 mL, 9,81 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C por 45 minutos, se inactivó con HCl acuoso frío y salmuera y se diluyó con diclorometano. Los compuestos orgánicos se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar el mesilato crudo. El mesilato crudo se combinó con 2-bromo-4-metilfenol (0,5 mL, 4,09 mmol) y carbonato de cesio (4,00 g, 12,26 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilformamida y la reacción se calentó a 50 °C por 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 mL) y acetato de etilo (200 mL), y las capas se separaron. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre anhídrido sulfato de sodio, se filtraron a través de gel de sílice, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 40 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en hexanos a 0-40 % gradiente durante 20 minutos. El material se sometió a cromatografía nuevamente usando un cartucho de 40 g de gel de sílice con un gradiente de 0-50 % metil *terc*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dq, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 259 (M+H)⁺ doblete de bromo.

Ejemplo I-113B

(S)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de (S)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenceno (0,545 g, 2,103 mmol) del Ejemplo I-113A en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,024 g, 0,042 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,030 g, 0,042 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, y una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,35 mL, 4,21 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Se añadió ácido airoolidina-1-carboditioico, sal de amoniaco (6,91 mg, 0,042 mmol) para aislar el Pd y la mezcla se agitó por 30 minutos. Se añadió carbón decolorante y las capas se filtraron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,06 (ddd, *J* = 8,2, 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 3,70 (dtd, *J* = 11,7, 6,3, 5,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,30 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,17 - 1,11 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 279 (M+H)⁺.

Ejemplo I-113C

ácido (S)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

(S)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,574 g, 2,062 mmol) del Ejemplo I-113B se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL). La mezcla se trató con hidróxido de sodio (0,577 g, 14,44 mmol) y se agitó a 70 °C por 45 minutos. La mezcla de reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 3N HCl acuoso (aproximadamente 5 mL, se diluyó con hielo) hasta que el pH se acidificó. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 9,3, 5,7 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 3,70 (hept, *J* = 6,0, 5,6 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (q, *J* = 2,9 Hz, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,21 - 1,11 (m, 2H). MS (ESI-) *m/z* 263 (M-H)⁻. El análisis de rayos X confirmó estequiometría absoluta (S).

Ejemplo I-113D

1-{2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (S)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (62 mg, 0,235 mmol) del Ejemplo I-113C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (90 mg, 0,469 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (28,7 mg, 0,235 mmol) en diclorometano anhídrido (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (59 mg, 0,283 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,45 (s, 1H), 9,02 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,92 - 8,88 (m, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 7,90 (dd, *J* = 8,4, 7,5 Hz,

1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 9,6, 5,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,23 (tq, J = 9,4, 3,4 Hz, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 1H), 0,88 (ddd, J = 7,9, 5,6, 2,7 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 455 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 1-114

1-{2-[(2S)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

10 A una solución de ácido (S)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (62 mg, 0,235 mmol) del Ejemplo I-113C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (90 mg, 0,469 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (28,7 mg, 0,235 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (53 mg, 0,238 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material crudo se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,90 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,30 - 1,15 (m, 2H), 0,95 (ddd, J = 9,1, 5,3, 2,5 Hz, 1H), 0,89 (ddd, J = 8,0, 5,4, 2,2 Hz, 1H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 1-115

1-{2-[(2R)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

30

Ejemplo I-115A

(R)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenceno

35 A una solución fría (-30 °C) de (R)-2-metoxipropan-1-ol (0,553 g, 6,13 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,717 mL, 9,20 mmol) seguido por adición gota a gota de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,713 mL, 9,81 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C por 45 minutos, se inactivó con HCl acuoso frío y salmuera, y se diluyó con diclorometano. Los compuestos orgánicos se separaron y se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó al vacío para dar mesilato crudo. El mesilato crudo se combinó con 2-bromo-4-metilfenol (0,5 mL, 4,09 mmol) y carbonato de cesio (4,08 g, 12,52 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilformamida y la reacción se calentó a 70 °C por 15 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El material se lavó con 200 mL de acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron secuencialmente con en hidróxido de sodio acuoso (40 mL), agua (40 mL) y salmuera (40 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre anhidro sulfato de sodio, se filtraron, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 80 g de gel de sílice, se eluyó con 0-50 % metil *terc*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,06 (ddt, J = 8,3, 2,2, 0,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 9,5, 4,8 Hz, 1H), 3,79 (pd, J = 6,2, 4,9 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,35 - 1,29 (m, 3H).

45

Ejemplo I-115B

(R)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

55 A una solución de (R)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenceno (0,595 g, 2,296 mmol) del Ejemplo I-115A en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,026 g, 0,046 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,033 g, 0,046 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos. A solución en tetrahidrofurano (0,45 M) de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (10,20 mL, 4,59 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se diluyó con metil *terc*-butil éter (200 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida, se eluyó en un cartucho de 40 g de gel de sílice con 0-100 % metil *terc*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,3, 5,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (q, J = 3,2 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,13 (dt, J = 4,2, 2,5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 279 (M+H)⁺.

65

Ejemplo I-115C

ácido (R)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico

- 5 (R)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,634 g, 2,278 mmol) del Ejemplo I-115B se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL), y agua (2 mL), se trató con hidróxido de sodio (0,787 g, 19,68 mmol), y se agitó a 50 °C. Después 2 horas, la mezcla de reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 3N HCl acuoso (aproximadamente 7 mL, se diluyó con hielo) hasta que el pH se acidificó. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se
- 10 secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 9,3, 5,2 Hz, 1H), 3,72 (ddd, J = 11,9, 6,5, 5,5 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,23 - 1,17 (m, 2H). MS (ESI-) *m/z* 263 (M-H)⁻.

Ejemplo I-115D

1-{2-[(2R)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

- 20 A una solución de ácido (R)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (71 mg, 0,269 mmol) del Ejemplo I-115C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (103 mg, 0,537 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (32,8 mg, 0,269 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (55,9 mg, 0,269 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un
- 25 cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-
- 30 10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,45 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (dt, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,85 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,23 (tq, J = 9,5, 3,4 Hz, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 1H), 0,88 (ddd, J = 7,8, 5,5, 2,8 Hz, 1H), 0,75 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-116

1-{2-[(2R)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

- 40 A una solución de ácido (R)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (83 mg, 0,314 mmol) del Ejemplo I-115C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (120 mg, 0,628 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38,4 mg, 0,314 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (74 mg, 0,333 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 mL de 2N ácido cítrico acuoso y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 20 minutos. El material se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A)
- 50 para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (ddt, J = 7,4, 2,6, 1,1 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (dt, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 2H), 0,97 (ddd, J = 10,1, 5,9, 3,2 Hz, 1H), 0,90 (ddd, J = 8,2, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 469 (M+H)⁺. (R) se confirmó la estequiometría absoluta mediante Análisis de rayos X.

Ejemplo 1-117

1-(5-etil-2-[[3(S)-oxolan-3-il]oxi]fenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-117A

(S)-3-(2-bromo-4-etilfenoxi)tetrahidrofurano

- 65 In a frasco de 100 mL se añadió 2-bromo-4-etilfenol (0,685 g, 3,41 mmol) del Ejemplo I-111A y trifetilfosfina (1,429 g, 5,45 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente, bajo

nitrógeno, y se añadió (*E*)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (1,073 mL, 5,45 mmol). La mezcla se agitó brevemente bajo nitrógeno a temperatura ambiente y (*R*)-tetrahidrofurano-3-ol (0,3 g, 3,41 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (ddt, *J* = 6,8, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 3H), 3,93 (td, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 2,57 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS (APCI+) *m/z* 271 (M+H)⁺.

Ejemplo I-117B

(*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de (*S*)-3-(2-bromo-4-etilfenoxi)tetrahidrofurano (0,39 g, 1,438 mmol) del Ejemplo I-117A en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,017 g, 0,029 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,020 g, 0,029 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución por aproximadamente 3 minutos, y una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc(II) (6,39 mL, 2,88 mmol) se añadió gota a gota durante 2 minutos. La reacción se agitó por 4 horas a 50 °C. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (60 mL), se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 24 g de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo en heptano a 0-100 % gradiente durante un periodo de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,05 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,96 (tt, *J* = 5,0, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,14 - 1,05 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 291 (M+H)⁺.

Ejemplo I-117C

(*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico ácido

(*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,375 g, 1,292 mmol) del Ejemplo I-117B se disolvió en tetrahidrofurano (1,5 mL), metanol (1,5 mL), y agua (1,5 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,258 g, 6,46 mmol). La reacción se agitó a 35 °C por 15 horas, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente 3,6 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró y se azeotropizó con tolueno 3 x 10 mL para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 2,57 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 1,63 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,17 - 1,12 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 277 (M+H)⁺.

Ejemplo I-117D

1-(5-etil-2-(((3*S*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,253 mmol) del Ejemplo I-117C, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (97 mg, 0,507 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (34,0 mg, 0,279 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (52,8 mg, 0,253 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos, el material crudo se trituró con dietiléter (1,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,52 (s, 1H), 9,04 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 13,3, 8,0 Hz, 2H), 7,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,55 (td, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,43 (td, *J* = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 2,53 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,78 (dtd, *J* = 17,5, 8,6, 6,1 Hz, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,26 (ddd, *J* = 9,2, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 21,4 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo I-118

1-(5-etil-2-(((3*R*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-118A

2-bromo-4-etil-1-(metoximetoxi)benceno

2-Bromo-4-etilfenol (3,3 g, 16,41 mmol) del Ejemplo I-111A se disolvió en diclorometano (41,0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo/agua) y cloro(metoxi)metano (6,23 mL, 82 mmol) se añadió mediante jeringa en una porción. *N,N*-Diisopropiletilamina (14,29 mL, 82 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 10 minutos, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó bajo argón por 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL), se secaron sobre anhídrido magnesio sulfato y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en un cartucho de 80 g de gel de sílice se eluyó con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,38 (dd, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,57 (qd, *J* = 7,7, 0,6 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo I-118B

1-(5-etil-2-(metoximetoxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se disolvió 2-Bromo-4-etil-1-(metoximetoxi)benceno (2,02 g, 8,24 mmol) del Ejemplo I-118A en tetrahidrofurano (33,0 mL), y se añadieron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno) (0,117 g, 0,165 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,095 g, 0,165 mmol). Se burbujó nitrógeno a través de la solución por 10 minutos. Una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (36,6 mL, 16,48 mmol) en tetrahidrofurano se añadió gota a gota. La reacción se agitó a 50 °C por 2 horas y a 45° C por 15 horas. La reacción se enfrió y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), y se diluyó con metil *terc*-butil éter (100 mL). La capa acuosa se extrajo una vez more con metil *terc*-butil éter (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre anhídrido sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,10 - 6,96 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,60 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,29 - 1,19 (m, 3H), 1,16-1,12(m, 2H).

Ejemplo I-118C

1-(5-etil-2-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución enfriada a 0 °C de 1-(5-etil-2-(metoximetoxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2,16 g, 8,17 mmol) del Ejemplo I-118B en metanol (82 mL) se añadió 4 N cloruro de hidrógeno acuoso (8,17 mL, 32,7 mmol) en dioxano y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción se concentró y se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,69 (d, *J* = 0,5 Hz, 3H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 5H).

Ejemplo I-118D

(*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

En un frasco de 100 mL se añadió 1-(5-etil-2-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,5 g, 2,270 mmol) del Ejemplo I-118C y trifenilfosfina (0,953 g, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y se añadió (*E*)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (0,715 mL, 3,63 mmol). La mezcla se agitó brevemente bajo nitrógeno a temperatura ambiente y (*S*)-tetrahidrofurano-3-ol (0,181 mL, 2,270 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía, se eluyó en un cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un periodo de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,05 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (tt, *J* = 5,0, 2,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 2H). MS (APCI+) *m/z* 291 (M+H)⁺.

Ejemplo I-118E

ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico

(*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,44 g, 1,515 mmol) del Ejemplo I-118D se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL), y agua (2 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,303 g, 7,58 mmol). La reacción se agitó a 35 °C durante toda la noche, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente 4 mL) hasta el pH ~ 5. La lechada resultante se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró y se azeotropizó con tolueno 3 x 10 mL para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,07 - 7,02 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,95 (td, *J* = 6,2, 5,8, 4,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 3H), 2,57 (q, *J* =

7,6 Hz, 2H), 2,14 (td, J = 7,3, 6,8, 4,4 Hz, 2H), 1,64 - 1,59 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,15 (m, 2H). MS (APCI+) m/z 277 (M+H)⁺.

Ejemplo I-118F

1-(5-etil-2-(((3*R*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,253 mmol) del Ejemplo I-118E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (97 mg, 0,507 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (34,0 mg, 0,279 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (52,8 mg, 0,253 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (1,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,52 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 13,3, 8,0 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,43 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,78 (dtd, J = 17,5, 8,6, 6,1 Hz, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,26 (ddd, J = 9,2, 6,3, 3,6 Hz, 1H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 21,4 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 467 (M+H)⁺.

Ejemplo I-119

1-(5-etil-2-(((3*R*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,253 mmol) del Ejemplo I-118E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (97 mg, 0,507 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (34,0 mg, 0,279 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (56,3 mg, 0,253 mmol). Después 16 horas, la reacción se inactivó con 1 mL de ácido cítrico acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 12 g de gel de sílice, se eluyó con un gradiente de 0-10 % metanol/diclorometano durante un periodo de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (0,5 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,45 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 4,7, 2,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,44 (td, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 24,2, 8,0 Hz, 2H). MS (APCI+) m/z 481 (M+H)⁺.

Ejemplo I-122

1-(5-metil-2-1((3*R*)oxolan-3-il)oxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-122A

2-bromo-1-(metoximetoxi)-4-metilbenceno

A una solución fría (baño de hielo/agua) de 2-bromo-4-metilfenol (5,27 g, 27,6 mmol) en diclorometano (69,0 mL) se añadió cloro(metoxi)metano (10,49 mL, 138 mmol) mediante jeringa en una porción. *N,N*-Diisopropiletilamina (24,05 mL, 138 mmol) se añadió gota a gota durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 10 minutos, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó bajo argón por 40 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL), se secaron sobre anhidro magnesio sulfato y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó en un cartucho de 80 g de gel de sílice se eluyó con un gradiente 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo I-122B

1-(2-(metoximetoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se disolvió 2-bromo-1-(metoximetoxi)-4-metilbenceno (2,3 g, 9,95 mmol) del Ejemplo I-122A en tetrahydrofurano (39,8 mL), y se añadieron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfina)ferroceno) (0,141 g, 0,199 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,114 g, 0,199 mmol). La reacción se roció con nitrógeno 10 minutos. Una solución recién preparada de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (45,2 mL, 19,91 mmol) en tetrahydrofurano se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C por 30 minutos y a 45 °C por 15 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado

(40 mL). La mezcla se diluyó con metil *terc*-butil éter. La capa acuosa se extrajo una vez con metil *terc*-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de columna rápida, se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,12 (q, J = 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo I-122C

1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

En un frasco de 200 mL se añadió 1-(2-(metoximetoxi)-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2,5 g, 9,99 mmol) del Ejemplo I-122B y metanol (100 mL). La reacción se enfrió hasta 0 °C y 4N cloruro de hidrógeno (9,99 mL, 40,0 mmol) en dioxano se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía, se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,26 - 1,18 (m, 2H).

Ejemplo I-122D

(*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

En un vial de 20 mL se añadió 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,2 g, 0,970 mmol) del Ejemplo I-122C y trifetilfosfina (0,407 g, 1,552 mmol) en tetrahydrofurano (4,85 mL). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y se añadió (*E*)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (0,305 mL, 1,552 mmol). La mezcla se agitó brevemente bajo nitrógeno a temperatura ambiente y (*S*)-tetrahydrofurano-3-ol (0,093 mL, 1,164 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (tt, J = 4,9, 2,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,18 - 1,05 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 277 (M+H)⁺.

Ejemplo I-122E

ácido (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico

(*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,245 g, 0,887 mmol) del Ejemplo I-122D se disolvió en tetrahydrofurano (2 mL), metanol (2 mL), y agua (2 mL), se trató con hidróxido de sodio (0,177 g, 4,43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 2N ácido cítrico acuoso (aproximadamente 3 mL, se diluyó con hielo) hasta que el pH se acidificó. La mezcla resultante se agitó vigorosamente, el agua se decantó, y el material se lavó con agua y se secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,10 - 6,96 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,89 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,35 - 1,19 (m, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 2H). MS (ESI-) *m/z* 260 (M-H)⁻.

Ejemplo I-122F

1-(5-metil-2-(((3*R*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,191 mmol) del Ejemplo I-122E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (73,1 mg, 0,381 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (23,29 mg, 0,191 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) se añadió quinolina-5-sulfonamida (43 mg, 0,206 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,92 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (ddd, J = 6,5, 4,3, 2,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,37 (dddd, J = 12,9, 5,6, 3,4, 1,6 Hz, 1H), 1,20 (qdd, J = 9,2, 5,7, 3,0 Hz, 2H), 0,92 (ddd, J = 9,6, 5,7, 3,1 Hz, 1H), 0,85 (ddd, J = 8,5, 5,7, 2,9 Hz, 1H). MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-123

1-(5-metil-2-(((3*R*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

- 5 A una solución de ácido (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,191 mmol) del Ejemplo I-122E, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (73,1 mg, 0,381 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (23,29 mg, 0,191 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (42,4 mg, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido, y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,48 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,65 (ddt, *J* = 6,5, 4,2, 1,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 9,8, 4,8 Hz, 1H), 3,54 (td, *J* = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,19 (dd, *J* = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,79 (dddd, *J* = 13,1, 9,3, 8,2, 6,1 Hz, 1H), 1,42 (dddd, *J* = 12,7, 5,5, 3,5, 1,6 Hz, 1H), 1,20 (th, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 2H), 0,92 (ddd, *J* = 9,5, 5,7, 3,1 Hz, 1H), 0,86 (ddd, *J* = 8,5, 5,6, 2,8 Hz, 1H). MS (ESI+) *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-124

1-(5-metil-2-(((3*S*)-oxolan-3-il)oxi)fenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

Ejemplo I-124A

- 25 (S)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

En un vial de 20 mL se añadió 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,2 g, 0,970 mmol) del Ejemplo I-122C y trifenilfosfina (0,407 g, 1,552 mmol) en tetrahydrofurano. La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y se añadió (*E*)-diisopropil diazeno-1,2-dicarboxilato (0,305 mL, 1,552 mmol). La mezcla se agitó brevemente bajo nitrógeno a temperatura ambiente y (*R*)-tetrahydrofurano-3-ol (0,093 mL, 1,164 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó por 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía, se eluyó en cartucho de 24 g de gel de sílice con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 9,9, 4,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 277 (M+H)⁺.

Ejemplo I-124B

- 40 ácido (S)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico

(S)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0,265 g, 0,96 mmol) del Ejemplo I-124A se disolvió en tetrahydrofurano (2 mL), metanol (2 mL), y agua (2 mL) y se trató con hidróxido de sodio (0,192 g, 4,80 mmol) y se agitó a 70 °C por 45 minutos. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y cuidadosamente se inactivó con 2N ácido cítrico acuoso (aproximadamente 3 mL, se diluyó con hielo) hasta que el pH se acidificó. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 2H).

Ejemplo I-124C

- 55 1-(5-metil-2-1((3, S)-oxolan-3-il)oxilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido (S)-1-(5-metil-2-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,191 mmol) del Ejemplo I-124B, clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metileno)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (73,1 mg, 0,381 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (23,29 mg, 0,191 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (45 mg, 0,202 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas, se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa en una columna Fenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y se usó 0,1 % ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (0-0,5 minutos 10 % A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal 10-95 % A, 7,0-10,0 minutos 95 % A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal 95-10 % A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,48 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,64 (ddt, *J* = 6,5,

4,2, 1,9 Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 9,9, 4,9$ Hz, 1H), 3,54 (td, $J = 8,1, 3,5$ Hz, 1H), 3,42 (td, $J = 8,6, 6,4$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,8, 2,0$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,87 - 1,69 (m, 1H), 1,41 (ddt, $J = 12,3, 5,4, 2,7$ Hz, 1H), 1,20 (qdd, $J = 9,1, 5,7, 3,0$ Hz, 2H), 0,92 (ddd, $J = 9,5, 5,7, 3,1$ Hz, 1H), 0,85 (ddd, $J = 8,6, 5,7, 2,9$ Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 467 (M+H)⁺.

Tabla 1.

	Ejemplo	Nombre	NMR	MS
	Ejemplo II-1	1-(3-metoxifenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,57 - 8,45 (m, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 2H), 8,18 - 8,06 (m, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 1,15 - 0,96 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 382,1 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo II-2	1-(3-metoxi-4-metilfenil)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,34 - 8,21 (m, 2H), 8,18 - 8,05 (m, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,23 - 1,12 (m, 2H), 1,10 - 0,95 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 396,1 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo II-3	N-(quinolina-5-sulfonyl)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,99 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,39 (dtd, J = 19,5, 7,5, 1,6 Hz, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 2,46 (ddd, J = 10,8, 5,8, 3,4 Hz, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 1,76 - 1,52 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo II-4	1-(1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,60-8,57 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 3,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	MS (ESI) <i>m/z</i> 384 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo II-5	1-(1-etil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,59-8,55 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 5,73 (s, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).	MS (ESI) <i>m/z</i> 384 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo II-6	1-(2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,72 - 11,43 (m, 1H), 8,99 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,2, 3,7 Hz, 2H), 7,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,37 (ddd, J = 12,1, 8,8, 5,8 Hz, 2H), 2,11 (tdd, J = 9,1, 7,0, 2,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,48 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-7	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,96 (s, 1H), 9,08 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,93 - 8,86 (m, 1H), 8,53 (dt, <i>J</i> = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,31 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,06 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 452 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-8	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,44 (s, 1H), 8,53 (dt, <i>J</i> = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,86 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,40 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,16 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-9	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,91 (s, 1H), 8,79 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,53 (dt, <i>J</i> = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,11 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 466 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-10	1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,24 (s, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,73 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,89 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,37 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,10 - 0,96 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 402 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-11	1-(2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,38 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 6,93 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,85 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,48 - 1,26 (m, 2H), 1,12 - 0,92 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-12	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,03 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (p, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,36 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,06 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	EM (APCI+) <i>m/z</i> 441,0 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-13	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,47 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,27 (qt, J = 8,0, 2,5 Hz, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,36 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,27-0,98 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-14	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,46 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 1,89 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,28 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,02 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 440,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-15	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,33 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,46 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H), 1,29 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,04 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	EM (APCI+) <i>m/z</i> 427,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-16	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(3-metilimidazo [1,2- <i>a</i>]piridin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,09 - 7,86 (m, 4H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,34 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 1,88 (m, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 1H), 1,22 (q, J = 3,7 Hz, 2H), 0,82 (q, J = 3,8 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-17	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,50 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 1,40 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,15 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 454,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-18	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,55 - 8,47 (m, 1H), 7,83 (ddt, J = 2,8, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 7,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 1,31 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,18 - 0,98 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 454,0 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-19	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(3-metilimidazo[1,2-a]piridina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,39 (dt, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 3H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,23 (q, J = 3,7 Hz, 2H), 0,87 (q, J = 3,8 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 455,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-21	1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,01 - 2,85 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (dt, J = 12,4, 8,7 Hz, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,30 (m, 10H).	MS (APCI+) 469,1 <i>m/z</i> (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-22	1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,18 - 6,95 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,54 (m, 4H), 2,45 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40 - 2,18 (m, 2H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 457,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-23	1-[2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,22 (bs, 1H), 8,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,01 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 3,8, 8,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,85 (m, 2H), 6,75 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 3H), 3,93 (td, J = 4,3, 8,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 1,48 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 1,02 (q, J = 3,9 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-24	1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,07 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,42 - 8,28 (m, 2H), 7,97 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 2H), 1,23 - 1,06 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 470,9 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-25	1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,12 - 6,96 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,79 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,61 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,22 (q, J = 4,7 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 474,9 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-26	1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,17 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 3H), 1,76 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,39 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,10 - 0,94 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 429,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-27	1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,80 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,77 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,38 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,03 (q, J = 4,6 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 447,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-28	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,42 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,18 - 0,99 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 455,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-29	1-(5-bromo-2-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclobutano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,16 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (tdt, J = 10,6, 7,5, 2,5 Hz, 2H), 2,22 - 2,06 (m, 4H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,73 - 1,50 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-30	1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonyl)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropano-1-carboxilato de metilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,51 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,44 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,28 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,18 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 0,96 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 481 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-31	4-metoxi-3-{1-[(quinolina-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,74 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,91 (dt, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,2, 3,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,29 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,96 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-32	4-metoxi-3-{1-[(naftaleno-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato de metilo	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,64 (s, 1H), 8,60 - 8,45 (m, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,18 - 8,04 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,29 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,95 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 440 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-33	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,64 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,45 (s, 2H), 0,95 (s, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 466 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-34	1-(5-bromo-2-metoxifenil)- <i>N</i> -(1-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,62 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,08 (q, J = 4,3 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-35	1-(2-metoxi-6-metilfenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,31 - 9,25 (m, 2H), 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 1,01 - 0,93 (m, 1H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-36	1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,04 - 2,74 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (hept, J = 5,8 Hz, 2H), 1,85 (ddd, J = 10,0, 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,65 (ddd, J = 10,0, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,17 (ddd, J = 9,5, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 0,96 (ddd, J = 9,5, 7,5, 3,9 Hz, 1H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 415 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-37	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97 (h, J = 5,8 Hz, 2H), 1,88 (ddd, J = 10,1, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 9,9, 7,6, 4,4 Hz, 1H), 1,19 (ddd, J = 9,4, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 1,04 - 0,87 (m, 3H), 0,66 - 0,57 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-38	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 3H), 1,55 (s, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,91 - 0,72 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 456,2 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-39	1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-8-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 7,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H).	MS (ESI) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-40	1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-N-(1-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,44 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,30 2,20 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-41	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,88 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (q, J = 8,8 Hz, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,19 - 1,90 (m, 6H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,09 - 0,81 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 454,0 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-42	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60 - 3,43 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,24 - 1,90 (m, 6H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,64 - 1,42 (m, 2H), 1,08 - 0,88 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 454,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-43	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 1,91 (m, 6H), 1,91 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,10 - 0,80 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 455,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-44	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)- <i>N</i> -(2-metilquinolina-8-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (ddd, J = 15,4, 7,8, 1,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 - 3,31 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,83 (m, 3H), 1,80 - 1,60 (m, 6H), 1,16-0,86 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 466,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-45	1-(2-metoxi-6-metilfenil)- <i>N</i> -(2-metilquinolina-8-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,57 - 1,53 (m, 2H), 1,15 - 0,81 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 411,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-46	1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,40 - 8,29 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 1,75 - 1,57 (m, 4H), 1,53 - 1,33 (m, 4H), 1,09 - 1,00 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 437,0 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-47	1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,14 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,77 - 1,59 (m, 4H), 1,56 - 1,33 (m, 4H), 1,07 - 0,95 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 451,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-48	1-[5-(hidroximatil)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,57 (bs, 1H), 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (bs, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,26 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,93 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-49	1-[2-metoxi-5-(metoximatil)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,63 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 14,2, 7,9 Hz, 2H), 7,93 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,28 - 1,25 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-50	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,86 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,09 (m, 1H), 6,85 - 6,71 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,01 - 0,90 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 411,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-51	1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,88 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,26 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,59 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,02 - 0,83 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 425,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-52	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,86 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,04 - 0,78 (m, 4H), 0,55 - 0,47 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 451,0 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-53	1-(2-metoxi-6-metilfenil)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,21 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (p, J = 6,1 Hz, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 2H), 1,17 - 0,95 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 401,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-54	1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 9,01 (ddd, J = 8,7, 1,6, 1,0 Hz, 1H), 8,35 (ddd, J = 8,4, 1,2, 1,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,07-1,03 (m, 2H).	MS (ESI) <i>m/z</i> 447 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-55	1-(5-metoxi-2-metilfenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,02 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,93 - 8,88 (m, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 6,66 - 6,61 (m, 1H), 6,61 - 6,55 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,19 - 1,14 (m, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 397,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-56	1-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,99 - 8,91 (m, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,39 - 1,33 (m, 2H), 1,07 - 1,01 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 383,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-57	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,78 (dt, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,87 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,49 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,05 - 0,95 (m, 4H), 0,65 (dt, J = 6,5, 4,8 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-58	1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,11 - 8,96 (m, 2H), 8,36 - 8,20 (m, 2H), 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,07 - 0,93 (m, 2H), 0,78 - 0,59 (m, 6H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 417,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-59	1-(5-metoxi-2-propilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,04 - 8,93 (m, 2H), 8,34 - 8,24 (m, 2H), 7,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 1,38 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,32 - 1,14 (m, 2H), 0,98 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,59 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 417,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-60	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,66 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,87 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 2H), 1,07 - 0,94 (m, 4H), 0,69 - 0,61 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 437 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-61	1-(2,5-dimetilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,66 (bs, 1H), 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 9,00-8,96 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,32 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 2H).	MS (ESI) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-62	1-(5-etil-2-metoxifenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,54 (s, 1H), 9,05 - 9,02 (m, 1H), 8,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,56 - 2,49 (m, 2H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,94 - 0,89 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-63	1-(2-metoxi-4-metilfenil)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,52 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,22 (m, 2H), 8,01 - 7,84 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,90 (q, J = 4,3 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-64	1-(2-metoxi-3-metilfenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,76 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 9,02 - 8,97 (m, 1H), 8,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,92 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,05 - 0,96 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-65	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 18,1, 5,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,46 - 6,36 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,66 - 3,29 (m, 1H), 2,25 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,13 (m, 6H), 0,89 (s, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 468,9 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-66	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,45 - 6,37 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 3H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 469,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-67	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,47 - 6,36 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,66 - 3,50 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 1H), 1,02 - 0,91 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 470,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-68	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridina-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,43 - 6,33 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,76 - 1,52 (m, 5H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 0,91 (s, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 456,0 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-69	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,97 - 8,88 (m, 1H), 8,29 - 8,19 (m, 2H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,42 - 6,32 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,41 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31 - 1,87 (m, 2H), 1,70 - 1,43 (m, 5H), 1,40 - 1,30 (m, 1H), 0,98 - 0,84 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 481,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-70	<i>N</i> -(2-aminoquinolina-5-sulfonyl)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,93 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,23 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,50 (m, 5H), 1,45 - 1,28 (m, 1H), 1,00 - 0,85 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 481,9 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-71	<i>N</i> -(2-aminoquinolina-5-sulfonyl)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,55 - 2,49 (m, 2H), 1,22 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,92 (q, J = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 426 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-72	1-(5-etil-2-metoxifenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,56 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 2H), 1,24 - 1,18 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 399,9 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-73	1-(2-etil-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,03 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (ddd, J = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,41 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 3H), 1,01 (q, J = 4,1 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-74	1-(2-etoxi-5-metilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,66 - 13,50 (m, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,21 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,94 (bt, J = 6,7 Hz, 5H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 400 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-75	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,55 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,41 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,18 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,89 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 414 (M+H) ⁺ . MS (ESI-) <i>m/z</i> 412 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-76	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,53 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 6,39 - 6,32 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,58 (m, 3H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 1H), 0,92 - 0,77 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-77	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,29 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 0,73 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 0,46 - 0,35 (m, 1H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 400 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-78	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,58 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74 (tt, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 27,2 Hz, 2H), 0,97 (s, 1H), 0,82 (s, 3H), 0,49 (dd, J = 5,4, 2,5 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 426 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-79	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,57 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (ddd, J = 3,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,42 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,19 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,86 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 413 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-80	1-(2,5-dimetilfenil)-N-(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,05 - 0,89 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 369 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-81	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-N-(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 13,56 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,81 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,19 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,92 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), 0,62 - 0,53 (m, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 425 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-82	N-(2-aminoquinolina-5-sulfonyl)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]fenil}ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,55 (s, 1H), 8,80 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,95 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,25 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,92 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,75 (dt, J = 6,1, 1,8 Hz, 4H).	(ESI+) <i>m/z</i> 482 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-83	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-(2-metoxiquinolona-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,40 (s, 1H), 8,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,12 - 7,99 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,65 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,19 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 3,5 Hz, 2H), 0,81 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS (ESI +) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-84	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-N-[2-(metilamino)quinolina-5-sulfonyl]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,17 (s, 1H), 8,71 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,21 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (q, J = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 440 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-85	1-(2-etoxi-5-metilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,59 (t, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 3,78 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,21 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 0,96 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 0,90 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 397 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-86	1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,69 (s, 1H), 9,06 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,90 (q, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,35 (bs, 2H), 0,93 (bs, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-87	1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,58 (s, 1H), 9,06 (dd, <i>J</i> = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,31 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,95 (bs, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-88	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,28 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 0,91 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 441 (MH) ⁻ .
Ejemplo II-89	1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,03 (dd, <i>J</i> = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,79 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,57 - 8,48 (m, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,65 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,51 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 1,01 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 451 (M-H) ⁻ .

(Continuación)

Ejemplo II-90	<i>N</i> -(2-aminoquinolina-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,84 (s, 1H), 8,91 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,03 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,72 (td, J = 6,3, 1,0 Hz, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,30 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,02 (q, J = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 452 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-91	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,28 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,22 (m, 3H), 1,02 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,65 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 445,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-92	1-(2-[(2 <i>S</i>)-1-metoxipropan-2-il]oxi)-5-metilfenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,01 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,78 (ddd, J = 8,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,40 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,4, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 6,3, 4,6 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 10,1, 6,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,54 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,06 - 0,98 (m, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 453 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-93	1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,63 (s, 1H), 8,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 5,9, 3,4 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,54 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,84 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,29 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,20 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 0,98 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), 0,70 - 0,63 (m, 2H), 0,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 496 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-94	1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metoxiquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,62 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 9,3, 0,8 Hz, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,41 (p, J = 8,8 Hz, 1H), 2,22 (qt, J = 8,0, 2,4 Hz, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,31 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,20 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,99 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,57 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 510 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-95	1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(2-metoxiquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 8,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,11 - 7,98 (m, 2H), 7,80 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,95 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,81 (tt, J = 8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,23 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,98 - 0,94 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,88 - 0,81 (m, 2H), 0,65 - 0,59 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 482 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-96	1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,56 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,32 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 467 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-97	1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,97 - 8,92 (m, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,33 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,00 - 0,91 (bs, 2H), 0,73 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 467 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-98	1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,59 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,31 (dt, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 7,4, 4 Hz, 1H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,05 (q, J = 4,6 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 445 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-99	1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,47 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,29 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,93 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 467 (M-H) ⁻ .

(Continuación)

Ejemplo II-100	1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,36 (3H), 2,78 (s, 3H), 2,68 (3H), 2,35 - 2,16 (m, 4H), 1,81 (ddq, J = 10,9, 9,2, 4,8 Hz, 1H), 1,54 (dp, J = 11,0, 8,4 Hz, 1H), 1,28 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,92 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 479 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-101	1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 2H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,35 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,05 (q, J = 4,6 Hz, 2H).	MS (APCI+) 447,2 <i>m/z</i> (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-102	1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,35 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,10 (q, J = 4,6 Hz, 2H).	MS (APCI+) 467,1 <i>m/z</i> (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-103	1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 1,37 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,06 (q, J = 4,6 Hz, 2H).	MS (APCI+) 453,2 <i>m/z</i> (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-104	1-(2-[(2 <i>S</i>)-1-metoxipropan-2-il]oxi)-5-metilfenil)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (501 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 9,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,26 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 (h, J = 6,0 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,22 - 1,14 (m, 1H), 1,07 - 1,00 (m, 1H), 0,93 - 0,85 (m, 4H).	MS (APCI+) 469,2 <i>m/z</i> (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-105	1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ :D ₂ O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,59 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,29 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,21 (s, 6H), 0,94 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,68 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 497,2 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-106	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,71 (s, 1H), 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 3,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,08 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 505 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-107	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,70 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 3,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,46 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,07 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 519 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-108	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 9,01 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,42 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,05 (q, J = 4,7 Hz, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 489 (M-H) ⁻ .
Ejemplo II-109	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 10,2, 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,41 (q, J = 4,7 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,14 - 0,91 (m, 2H).	MS (ESI-) <i>m/z</i> 479 (M-H) ⁻ .

(Continuación)

Ejemplo II-110	1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,49 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 9,02 - 8,94 (m, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,31 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 483 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-111	1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,30 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 497 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-112	1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,70 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,91 - 8,86 (m, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,49 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,91 (s, 6H), 1,32 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 1,19 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,01 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-113	1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,69 - 8,63 (m, 1H), 8,42 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (bs, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,48 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,00 (q, J = 4,1 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 483 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo II-115	1-(5-etil-2-[[[(3S)-oxolan-3-il]oxi]fenil]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-	carboxamida ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,45 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 4,7, 2,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 8,1, 3,5 Hz, 1H), 3,44 (td, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,26 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,92 (dd, J = 24,2, 8,0 Hz, 2H).	MS (APCI+) <i>m/z</i> 481 (M+H) ⁺ .
Ejemplo II-117	1-(5-metil-2-[[[(3S)-oxolan-3-il]oxi]fenil]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,50 (s, 1H), 9,02 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,26 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,59 (ddt, J = 6,7, 4,3, 1,9 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 1H), 3,52 (td, J = 8,2, 3,5 Hz, 1H), 3,41 (td, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 9,9, 2,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,20 (qdd, J = 9,1, 5,7, 3,0 Hz, 2H), 0,92 (ddd, J = 9,6, 5,7, 3,0 Hz, 1H), 0,85 (ddd, J = 8,4, 5,7, 2,8 Hz, 1H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 453 (M+H) ⁺ .

Tabla 2

	Ejemplo	Nombre	MS
	Ejemplo III-3	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-4	<i>N</i> -(3-cianobenceno-1-sulfonil)-4-(3-fluorofenil)oxano-4-carboxamida	
	Ejemplo III-5	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-6	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-7	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclobutano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-8	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indeno-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-9	<i>N</i> -(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-10	<i>N</i> -(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-11	5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]-4-metoxitiofeno-3-carboxilato de metilo	
	Ejemplo III-12	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-13	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[2-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-14	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[4-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-15	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-16	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[4-(2-oxopirrolidin-1-il)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-17	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofeno-2-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-18	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[4-(pirrolidina-1-sulfonil)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-19	<i>N</i> -(4-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -metilciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-20	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -{4-[(propan-2-il)oxil]benceno-1-sulfonil}ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-21	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[6-(morfolin-4-il)piridina-3-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-22	4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo	
	Ejemplo III-23	<i>N</i> -(2-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-24	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(4-metoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-25	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-26	<i>N</i> -(3-clorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-27	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(naftaleno-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-28	<i>N</i> -(ciclopropanosulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-29	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(4-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-30	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(2-fluorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-31	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(4-fluorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-32	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(2-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-33	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	

(Continuación)

Ejemplo III-34	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-35	1-(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-36	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiolane-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-37	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(4-metilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-38	<i>N</i> -(2-ciano-5-fluorobenceno-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-55	<i>N</i> -(2-cloro-5-nitrobenceno-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-56	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-57	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(5-hidroxinaftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-58	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -[5-(dimetilamino-sulfonil)]ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-59	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piridina-3-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-60	<i>N</i> -(6-cloropiridina-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-61	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-2,2-dimetil-1-fenilciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-62	5-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]furan-2-carboxilato de metilo	
Ejemplo III-63	<i>N</i> -(5-bromotiofeno-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-64	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-65	2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo	
Ejemplo III-66	4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoato de metilo	
Ejemplo III-67	ácido 2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico	
Ejemplo III-68	ácido 4-cloro-2-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]benzoico	
Ejemplo III-69	4-[[1-(4-metilfenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo	
Ejemplo III-70	4-[[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de bencilo	
Ejemplo III-71	<i>N</i> -(bencenosulfonil)-1-(3-bromofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-72	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -[2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-7-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-73	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -[4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benceno-1-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-74	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(3,4-dimetilbenceno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-75	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-76	<i>N</i> -(1-acetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indol-5-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-77	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(piperidina-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-78	<i>N</i> -(1-acetilpiperidina-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-79	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -[1-(3-fenilpropanoil)piperidina-4-sulfonil]ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-80	<i>tert</i> -butil 4-[[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carbonil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato	

(Continuación)

Ejemplo III-81	4-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)oxano-4-carboxamida	
Ejemplo III-82	<i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)-4-(3-metilfenil)oxano-4-carboxamida	
Ejemplo III-83	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)ciclopentano-1-carboxamida	
Ejemplo III-84	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(5-metilpiridina-2-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-85	1-(2-metoxifenil)- <i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-86	1-(2 <i>H</i> -1,3-benzodioxol-5-il)- <i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-87	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-88	1-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(2-metilbenceno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-89	<i>tert</i> -butil 4-(4-fluorofenil)-4-[(naftaleno-1-sulfonyl)carbamoil]piperidina-1-carboxilato	MS (APCI+) <i>m/z</i> 413,0 (M+H - Boc) ⁺ .
Ejemplo III-90	1-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopentano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 440,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-91	1-(2,2-difluoro-2 <i>H</i> -1,3-benzodioxol-5-il)- <i>N</i> -(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 431,9 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-92	1-(3-bromofenil)- <i>N</i> -(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (ESI) <i>m/z</i> 430/432 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-93	1-(3-bromofenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (ESI) <i>m/z</i> 431/433 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-94	4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)piperidina-4-carboxamida	MS (ESI+) <i>m/z</i> 454 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-95	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(pirazolo[1,5- <i>a</i>]piridina-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-96	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 455,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-97	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 455,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-98	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonyl)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 441,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-99	1-(5-ciano-2-metoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 408,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-100	1-(5-ciano-2-metoxifenil)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 412,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-101	1-[5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 453,0 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-102	1-(2-metoxi-6-metilfenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 399,1 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-103	1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	MS (ESI) <i>m/z</i> 481/483 (M+H) ⁺ .
Ejemplo III-104	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-105	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(trifluorometanosulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-106	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetanosulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-107	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(propano-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-108	<i>N</i> -(3-cloropropano-1-sulfonyl)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-109	1-(3-clorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-110	1-(2,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(propano-2-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	
Ejemplo III-111	1-(4-metilfenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	

(Continuación)

5	Ejemplo III-112	1-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-113	1-(2-clorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-114	1-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
10	Ejemplo III-115	1-(3,4-diclorofenil)- <i>N</i> -(fenilmetanosulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-116	<i>N</i> -(pentano-3-sulfonil)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida	
	Ejemplo III-119	4-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -(propano-1-sulfonil)oxano-4-carboxamida	
15	Ejemplo III-120	4-(3-metilfenil)- <i>N</i> -(propano-1-sulfonil)oxano-4-carboxamida	
	Ejemplo III-121	1-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(naftaleno-1-sulfonil)ciclobutano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 426,0 (M+H) ⁺ .
20	Ejemplo III-122	1-[2-metoxi-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 463 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-123	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 470,0 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-124	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺ .
25	Ejemplo III-125	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)- <i>N</i> -(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-126	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 412 (M+H) ⁺ .
30	Ejemplo III-127	1-(2,5-dimetilfenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 370 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-128	1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 469 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-129	1-{2-metoxi-5-[(3- ² H)oxetan-3-il]fenil}- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (ESI-) <i>m/z</i> 438 (M-H) ⁻ .
35	Ejemplo III-130	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 429,1 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-131	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-[(propan-2-il)oxil]piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 415,1 (M+H) ⁺ .
40	Ejemplo III-132	1-(2-etil-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (ESI+) <i>m/z</i> 400 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo III-133	1-(2-etil-6-metoxifenil)- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (APCI+) <i>m/z</i> 425 (M+H) ⁺ .
45	Ejemplo III-134	<i>N</i> -[2-(dimetilamino)quinolina-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropano-1-carboxamida	MS (ESI+) <i>m/z</i> 454 (M+H) ⁺ .

Ejemplo GI-1

50 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxil]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-bromo-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,10 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (43 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (23 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 horas. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa orgánica se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,19-9,12 (m, 1H), 8,88 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 2H), 1,44 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,81 (q, J = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 492 (M+2H)⁺.

65 Ejemplo GI-2

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-bromo-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,10 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (43 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió 1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 1155515-51-7) (23 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 horas. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa orgánica se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,17 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,11 - 2,98 (q, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,86 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,49 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,92 - 0,80 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 496 (M+2H)⁺.

Ejemplo GI-3

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-4-piridil)ciclopropanocarboxílico (90 mg, 0,395 mmol) en diclorometano anhidro (8 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (151 mg, 0,79 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (48 mg, 0,395 mmol) se añadieron, seguido por naftaleno-1-sulfonamida (CAS # 606-25-7) (74 mg, 0,356 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetronitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,49 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 6,9, 2,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,60 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,06 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 417 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-4

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetronitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,05 - 8,97 (m, 2H), 8,49 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,37 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,18 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 464 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-5

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (32 mg, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (11 mg, 0,09 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), ácido 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (22 mg, 0,08 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (17 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,10 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,01 (tt, *J* = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 0,79 (dd, *J* = 4,8, 3,2 Hz, 2H), 0,50 (dq, *J* = 6,6, 3,2 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 462 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-6

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (32 mg, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (11 mg, 0,09 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), ácido 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (22 mg, 0,08 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 1155515-51-7) (17 mg, 0,08 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,83 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,18 (tt, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,26 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,06 (dt, *J* = 4,7, 3,1 Hz, 2H), 0,97 - 0,85 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-7

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,10 (dt, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,08 (h, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,59 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,20 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 464 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-8

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 1155515-51-7) (51 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 4H), 1,22 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-9

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), y una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió 1,2,3,4-Tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 1155515-51-7) (51 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-10

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

5 En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,14 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), y ácido 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (38 mg, 0,13 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió 1,2,3,4-Tetrahidroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 115515-51-7) (27 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,41 (dq, *J* = 11,0, 9,1 Hz, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,65 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H), 1,20 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 480 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-11

20 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,14 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), y ácido 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (38 mg, 0,13 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Naftaleno-1-sulfonamida (CAS # 606-25-7) (27 mg, 0,13 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,57 - 8,47 (m, 1H), 8,38 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,22 (dt, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,82 - 1,59 (m, 4H), 1,59 - 1,54 (m, 2H), 1,12 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 475 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-12

35 1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(2-ciclopropil-5-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (47 mg, 0,20 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (58 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (22 mg, 0,18 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (34 mg, 0,165 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ ppm 9,05 (dt, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,96 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,10 (dp, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,57 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,76 (dd, *J* = 5,2, 2,5 Hz, 2H), 0,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-13

55 1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (46 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,144 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (27 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,18 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,57 (dd, *J*

= 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 2,53 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,83 (q, J = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-14

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (46 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,144 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió a 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 1155515-51-7) (CAS # 415913-05-2) (28 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (hept, J = 6,1 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,85 (dt, J = 11,0, 6,4 Hz, 2H), 1,50 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,27 - 1,24 (m, 6H), 1,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,85 (q, J = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 444 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-15

1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (14 mg, 0,11 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), y ácido 1-[2-pirrolidin-1-il-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,10 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (21 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,18 ddd, J = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 4H), 1,55 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 4H), 0,97 (d, J = 4,5 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-16

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isopropoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropanocarboxílico (29 mg, 0,115 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (44 mg, 0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (17 mg, 0,138 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (26 mg, 0,126 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,16 (ddd, J = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,17 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,43 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,90 - 0,82 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 442 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-17

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(4-isopropoxi-6-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (40 mg, 0,159 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,318 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,191 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (36 mg, 0,175 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 horas. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™

C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,19 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,34 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,44 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,80 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 442 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-18

1-[6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(4-isopropoxi-6-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (25 mg, 0,10 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (24 mg, 0,11 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 horas. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,04 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,34 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,43 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,79 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 456 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-19

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropanocarboxílico (40 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (19 mg, 0,15 mmol) se añadieron, seguido por quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (28 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto con *N,N*-dimetilaminopiridina. El residuo se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,99 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,86 (ddd, *J* = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 3H), 0,97 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 0,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 456 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-20

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropanocarboxílico (40 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (19 mg, 0,15 mmol) se añadieron, seguido por 2-metilquinolina-5-sulfonamida (30 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto con *N,N*-dimetilaminopiridina. El residuo se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. MS (ESI+) *m/z* 470 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-21

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropanocarboxílico (201 mg, 0,76 mmol) en diclorometano anhidro (7,6 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (291 mg, 1,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (93 mg, 0,76 mmol) se añadieron, seguido por 1*H*-indol-4-sulfonamida (149 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y se calentó a 55 °C por 1,5 horas. El solvente se eliminó y el residuo se acidificó con NaH₂PO₄ 0,2 M solución acuosa (5 mL) para protonar 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3). La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo y la

capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material crudo se lavó con HCl acuoso (1N, 1 mL), y se trituro en agua. Dietiléter y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 11,98 (s, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,10 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,75 (q, $J = 4,5$ Hz, 2H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 444 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-22

10 1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (65 mg, 0,236 mmol) en anhídrido dimetil sulfóxido (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (54 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,14 (ddd, $J = 8,7, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,85 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 8,09 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 1,93 (m, 3H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,43 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,80 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 466 (M+H) $^+$.

25 Ejemplo GI-23

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (65 mg, 0,236 mmol) en anhídrido dimetilsulfóxido (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (58 mg, 0,26 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 8,03 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 3,45 (p, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,46 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,90 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,82 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 481 (M+H) $^+$.

40 Ejemplo GI-24

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (65 mg, 0,236 mmol) en anhídrido dimetilsulfóxido (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. 1H-Indol-4-sulfonamida (51 mg, 0,26 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,74 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 5,07 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,47 (p, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 3H), 2,21 - 1,98 (m, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,50 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,86 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 454 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-25

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, se cargó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) y 2-metilquinolina-5-sulfonamida (50 mg, 0,24 mmol). Una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-5-isopropoxipiridin-4-il)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhídrido (1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 41591-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso

saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,16 (ddd, J = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,34 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,51 (m, 1H), 2,36 - 2,16 (m, 4H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,48 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,88 (q, J = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 466 (M+H) $^+$.

10 Ejemplo GI-26

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, se cargó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) y 2-metilquinolina-5-sulfonamida (53 mg, 0,24 mmol). Una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-5-isopropoxipiridin-4-il)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Naftaleno-1-sulfonamida (CAS # 606-25-7) (50 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,02 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,34 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,58 (dddd, J = 17,6, 9,3, 8,2, 1,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,37 - 2,16 (m, 4H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,48 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,87 (q, J = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 480 (M+H) $^+$.

30 Ejemplo GI-27

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, se cargó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) y 1*H*-indol-4-sulfonamida (47 mg, 0,24 mmol). Una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-5-isopropoxipiridin-4-il)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se añadió y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Naftaleno-1-sulfonamida (CAS # 606-25-7) (CAS # 41591-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 4,54 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,63 (dddd, J = 17,6, 9,3, 8,2, 1,0 Hz, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 4H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,08 - 1,04 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 454 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-28

50 1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,174 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilformamida (1 mL) bajo N_2 , quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (40 mg, 0,191 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (62 μL , 0,348 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Solución de anhídrido propilfosfónico ~ 50 % en *N,N*-dimetilformamida (CAS # 68957-94-8) (179 μL , 0,209 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 $^\circ\text{C}$ por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO_3 acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,21 (ddd, J = 8,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,31 (m, 1H), 3,21 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,25 (dddd, J = 8,6, 6,8, 4,9, 3,5 Hz, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,57 (q, J = 3,6 Hz, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 4H), 0,98 (q, J = 3,5 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 477 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-29

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,209 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,251 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (31 mg, 0,251 mmol) y 2-metilquinolina-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (23 mg, 0,104 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (20 mg, 0,104 mmol) y tetrahydrofurano anhidro (1 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,10 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,15 - 1,94 (m, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,57 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 4H), 0,96 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 491 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-30

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,192 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilformamida (1 mL) bajo N₂, 1*H*-indol-4-sulfonamida (41 mg, 0,211 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (67 µL, 0,384 mmol) se añadieron, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Solución de anhídrido propilfosfónico ~ 50 % en *N,N*-dimetilformamida (CAS # 68957-94-8) (198 µL, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,63 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 4H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,62 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 4H), 0,96 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 465 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-31

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,192 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilformamida (1 mL) bajo N₂, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonamida (CAS # 1155515-51-7) (45 mg, 0,211 mmol) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (67 µL, 0,384 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Solución de anhídrido propilfosfónico ~ 50 % en *N,N*-dimetilformamida (CAS # 68957-94-8) (198 µL, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,26 (m, 4H), 3,17 (dd, *J* = 6,5, 4,6 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 2H), 2,16 - 1,86 (m, 4H), 1,86 - 1,70 (m, 6H), 1,55 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,16 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-32

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (72 mg, 0,264 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (60 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) y quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (64 mg, 0,29 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. Quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (27 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

(CAS # 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,22 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,17 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 1,73 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,54 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 4H), 0,93 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H), 0,89 - 0,78 (m, 2H), 0,57 - 0,48 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 463 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-33

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (72 mg, 0,264 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) y 2-metilquinolina-5-sulfonamida (64 mg, 0,29 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (29 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y solvente se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,07 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,74 (tt, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,53 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 4H), 0,92 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H), 0,89 - 0,79 (m, 2H), 0,58 - 0,50 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 477 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-34

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (72 mg, 0,264 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) y 1*H*-indol-4-sulfonamida (57 mg, 0,29 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la noche. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (26 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y solvente se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,62 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 1,73 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,58 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 4H), 0,93 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 2H), 0,60 - 0,49 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 451 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-35

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de microondas, a una mezcla con ácido 1-(5-etil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico y ácido 1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,27 mmol) en anhidro *N,N*-dimetilformamida (1 mL) bajo N₂, quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (62 mg, 0,297 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (94 µL, 0,54 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Solución de anhídrido propilfosfónico ~ 50 % en *N,N*-dimetilformamida (CAS # 68957-94-8) (306 µL, 0,356 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,12 (dt, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J*

= 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,28 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 4H), 1,97 - 1,89 (m, 4H), 1,69 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,18 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (ESI-) m/z 455 & 457 (M-H)⁻.

5 Ejemplo GI-36

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de microondas, a una mezcla de ácido 1-(5-etil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico y ácido 1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) bajo N₂, se añadió 2-metilquinolina-5-sulfonamida (66 mg, 0,297 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (94 µL, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Solución de anhídrido propilfosfónico ~ 50 % en *N,N*-dimetilformamida (CAS # 68957-94-8) (306 µL, 0,356 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,52 (dq, J = 6,7, 4,2, 3,1 Hz, 4H), 1,16 (q, J = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI-) m/z 469 & 471 (M-H)⁻.

Ejemplo GI-37

25 1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial de microondas, a una solución de 1-(5-etil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico ácido (68 mg, 0,26 mmol) en anhídrido *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) bajo N₂, 1*H*-indol-4-sulfonamida (56 mg, 0,286 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (91 µL, 0,52 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Solución de anhídrido propilfosfónico ~ 50 % en *N,N*-dimetilformamida (CAS # 68957-94-8) (267 µL, 0,312 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó. La mezcla se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 4H), 2,47 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,60 (q, J = 3,6 Hz, 2H), 1,56 - 1,51 (m, 4H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,97 (q, J = 3,6 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 439 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-38

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxil]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-ciclobutil-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (39 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,60 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 7,8, 3,6 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 4,44 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 2,33 - 2,12 (m, 4H), 2,06 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,53 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 1,03 (q, J = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 454 (M+H).

Ejemplo GI-39

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxil]piridin-2-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-ciclobutil-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (55 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (41 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna

Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,23 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,10 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,31 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 4H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,52 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,05 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-40

10 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (69 mg, 0,277 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (64 mg, 0,332 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,332 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (51 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-41

25 1-[5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (69 mg, 0,277 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (64 mg, 0,332 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,332 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (54 mg, 0,277 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,1, 7,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,09 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,52 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 9H), 0,86 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 428 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-42

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,10 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 3,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 3H), 1,46 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,37 (dp, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,84 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-43

60 1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las

capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,94 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (dt, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 3,53 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,44 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 1,33 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 0,82 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,67 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 454 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-44

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (47 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,71 (dd, J = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,1, 7,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,22 - 2,17 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 1,54 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 8H). MS (ESI+) m/z 428 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-45

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ((CAS # 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (47 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,11 (ddd, J = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,90 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 1,38 (dp, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,85 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 0,69 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 454 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-46

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de 1-(5-etil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico ácido (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (51 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 8,95 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,55 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (q, J = 3,8 Hz, 2H), 1,34 (dp, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,83 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,68 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) m/z 468 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-47

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) y 4-

dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (45 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,52 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,66 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,53 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 8H). MS (ESI+) *m/z* 442 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-48

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (45 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,08 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,82 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,44 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,35 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,64 - 0,58 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-49

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (48 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,95 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,85 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,46 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,35 (dp, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), 0,83 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,66 - 0,60 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 480 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-50

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (43 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,70 (dd, *J* = 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,1, 7,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,82 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,76 - 1,63 (m, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,51 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,93 - 0,81 (m, 10H), 0,66 - 0,55 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-51

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ((CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) y 4-dimetilaminopiridina ((CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (43 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 9,09 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,89 (dt, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 8,7, 4,3, 1,1 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 3,57 (dd, *J* = 6,5, 1,1 Hz, 2H), 3,48 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 2,19 - 1,96 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (qd, *J* = 3,8, 1,1 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 0,84 (qd, *J* = 3,9, 1,0 Hz, 2H), 0,68 (dd, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 480 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-52

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió en 1*H*-indol-4-sulfonamida (41 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,72 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,1, 7,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,21 - 1,96 (m, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,52 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,90 - 0,83 (m, 8 H). MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-53

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (46 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,80 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,50 (re, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (re, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,52 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,47 (re, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,33 (dtd, *J* = 10,5, 8,0, 2,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,42 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,13 (hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,06 - 0,98 (m, 2H), 0,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 494 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-54

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), y ácido 1-(6-etil-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,28 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (65 mg, 0,28 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,99 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-55

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-etil-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,28 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (58 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,20 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,29 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,63 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,21 - 1,10 (m, 3H), 1,01 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-56

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-etil-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,28 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (55 mg, 0,28 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,59 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 4,44 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,65 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,58 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,08 - 1,01 (m, 5H). MS (ESI+) *m/z* 428 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-57

1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una suspensión de ácido 1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (58 mg, 0,18 mmol) en diclorometano anhidro (0,7 mL), se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (44 mg, 0,26 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,23 mmol) y 1*H*-indol-4-sulfonamida (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (44 mg, 0,26 mmol) y dimetilsulfóxido (0,1 mL) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5mL), y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,80 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,43 (td, *J* = 8,9, 7,4 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,20 (tt, *J* = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 12,8, 9,9, 2,9 Hz, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,17 - 1,97 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,56 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,39 (dtd, *J* = 12,8, 9,4, 3,6 Hz, 2H), 0,97 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 509 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-58

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (56 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 4,86

(h, $J = 6,1$ Hz, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,17 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,44 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,90 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,80 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-59

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (56 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,68 (dd, $J = 2,5$, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,4$, 0,9 Hz, 1H), 7,45 (dt, $J = 8,2$, 0,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 8,1$, 7,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 3,2$, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,17 - 2,13 (m, 3H), 1,15 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,85 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 414 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-60

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,00 (dd, $J = 8,8$, 0,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 7,3$, 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dt, $J = 8,5$, 1,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,80 (tt, $J = 8,4$, 5,1 Hz, 1H), 1,44 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 8H), 0,79 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,62 - 0,52 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 466 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-61

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,72 (dd, $J = 2,4$, 0,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,5$, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,1$, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,1$, 7,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 3,2$, 0,9 Hz, 1H), 5,06 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,83 (tt, $J = 8,5$, 5,2 Hz, 1H), 1,51 (q, $J = 3,8$ Hz, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 6H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), 0,84 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,66 - 0,56 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-62

1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del

título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,18 (ddd, $J = 8,7, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,88 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 8,12 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,75 (h, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 2,03 - 1,97 (m, 4H), 1,46 (q, $J = 3,8$ Hz, 2H), 0,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,85 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 481 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-63

N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió en 2-metilquinolina-5-sulfonamida (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,04 (dd, $J = 8,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 8,04 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,77 (h, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 4H), 1,46 (q, $J = 3,8$ Hz, 2H), 0,90 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,86 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 495 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-64

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió en 1*H*-indol-4-sulfonamida (47 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,64 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,52 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,23 - 3,19 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 5H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,49 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 8H), 0,88 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 469 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-65

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2,5-diisopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (69 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (54 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 9,16 (ddd, $J = 8,7, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,88 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 4,41 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,45 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,84 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 470 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-66

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2,5-diisopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (69 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (51 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y

se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 5,02 (dq, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 3H), 4,43 (hept, *J* = 5,9, 5,5 Hz, 1H), 3,30 (s, 1H), 1,51 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,1, 6H), 1,19 - 1,09 (m, 6H), 0,86 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 458 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-67

10 1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2,5-diisopropoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (69 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (58 mg, 0,24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,91 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,66 (m, 1H), 4,30 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,35 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,72 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 484 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-68

25 1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (363 mg, 0,173 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (30 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,97 (dd, *J* = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,24 (h, *J* = 3,6 Hz, 4H), 2,08 - 1,95 (m, 4H), 1,40 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,18 - 1,08 (m, 1H), 1,01 (q, *J* = 3,6, 2,9 Hz, 2H), 0,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 495 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-69

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (363mg, 0,173 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (32 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,94 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 4H), 1,44 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,32 (dq, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 0,83 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,66 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 509 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-70

60 *N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (363mg, 0,173 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (32 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las

capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,59 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 4H), 1,68 (dh, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 1,50 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,90 - 0,82 (m, 8H). MS (ESI+) *m/z* 483 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-71

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-(dimetilamino)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ((CAS # 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (32 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,17 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,79 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,81 (s, 6H), 1,46 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,89 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,84 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 455 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-72

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-(dimetilamino)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (32 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,79 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 1,44 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 469 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-73

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-(dimetilamino)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (32 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,60 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,2, 7,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 4,97 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,82 (s, 6H), 1,50 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,85 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 443 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-74

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (63 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (52 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,18 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,85 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,47 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,85 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 442 (M+H)⁺.

10 Ejemplo GI-75

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (63 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (49 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,61 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,47 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 5,04 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,53 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,88 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 430 (M+H)⁺.

25 Ejemplo GI-76

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (63 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (56 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,84 (h, *J* = 6,1 Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,45 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,83 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 456 (M+H)⁺.

40 Ejemplo GI-77

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (93 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (72 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,89 - 8,82 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,37 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 0,97 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,79 - 0,75 (m, 2H), 0,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 456 (M+H)⁺.

55 Ejemplo GI-78

60 *N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (93 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (68 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador

de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,57 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,82 - 1,69 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,53 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,92 - 0,84 (m, 8H). MS (ESI+) *m/z* 444 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-79

10 1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (93 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (77 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,94 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,44 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,35 (dp, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 0,84 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 470 (M+H)⁺.

25 Ejemplo GI-80

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol) se añadieron, seguido por quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (64 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetronitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,97 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,81 (ddd, *J* = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,64 - 6,57 (m, 1H), 5,38 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,31 - 1,24 (m, 7H), 0,90 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 426 (M+H)⁺.

40 Ejemplo GI-81

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol) se añadieron, seguido por 2-metilquinolina-5-sulfonamida (68 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetronitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,70 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,67 (dd, *J* = 7,4, 0,7 Hz, 1H), 5,42 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,95 - 0,87 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-82

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol) se añadieron, seguido por 1*H*-indol-4-sulfonamida (60 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm

OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 3,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,41 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,91 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 414 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-83

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-(azetidin-1-il)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió en quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (45 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título con *N,N*-dimetilaminopiridina. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,06 (ddd, *J* = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,99 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,92 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 4 H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,39 - 1,31 (m, 2H), 1,04 - 0,96 (m, 8 H). MS (ESI+) *m/z* 467 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-84

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-(azetidin-1-il)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (48 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título con *N,N*-dimetilaminopiridina. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,96 - 8,89 (m, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,92 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 1,40 - 1,32 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 8H). MS (ESI+) *m/z* 481 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-85

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-(azetidin-1-il)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió en 1*H*-indol-4-sulfonamida (42 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título con *N,N*-dimetilaminopiridina. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado (3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,76 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 5,04 (p, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,39 (p, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,12 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,98 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 455 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-86

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-isobutoxi-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (29 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 280 µL, 0,28 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,23 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,16 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,42 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,04 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H), 0,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H). MS (ESI+) *m/z* 484 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-87

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (92 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (72 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 700 µL, 0,70 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,10 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,86 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,41 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,74 - 0,62 (m, 1H), 0,27 - 0,16 (m, 2H), -0,01 - 0,03 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-88

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (92 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (68 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 700 µL, 0,70 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,63 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,49 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,01 - 0,89 (m, 1H), 0,86 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,43 - 0,32 (m, 2H), 0,18 (dt, *J* = 6,1, 4,4 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 442 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-89

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-isobutoxi-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (27 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 280 µL, 0,28 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,32 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,45 - 1,40 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 472 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-90

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-(6-isobutoxid-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (31 mg, 0,14 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 280 µL, 0,28 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,10 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,18 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,42 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,04 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,88 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS (ESI+) *m/z* 498 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-91

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (26 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropanocarboxílico (53 mg, 0,20) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (42 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1N (400 µL, 0,4 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto con impurezas. El residuo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (10 g ultra Biotage®) se eluyó con un gradiente de 0-3% metanol en diclorometano para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,03 - 8,96 (m, 2H), 8,47 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,39 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,06 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 0,30 - 0,19 (m, 2H), -0,05 - 0,02 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 454 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-92

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (92 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (77 mg, 0,35 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 700 µL, 0,70 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,87 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,27 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,76 - 0,64 (m, 1H), 0,26 - 0,19 (m, 2H), -0,02 - 0,07 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 468 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-93

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (26 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropanocarboxílico (53 mg, 0,20) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (44 mg, 0,20 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 1N (400 µL, 0,4 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto con *N,N*-dimetilaminopiridina. El residuo se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,03 - 8,96 (m, 2H), 8,47 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J*

= 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,39 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,06 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 0,30 - 0,19 (m, 2H), -0,05 - 0,02 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 454 (M+H)⁺.

5 Ejemplo GI-94

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (87 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (66 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 600 μ L, 0,60 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,89 (q, J = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-95

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,25) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (49 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 400 μ L, 0,4 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,61 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 3H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,19 - 0,11 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 442 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-96

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (62 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (52 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 500 μ L, 0,50 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,11 (ddd, J = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,86 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,4, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,20 (t, J = 0,7 Hz, 3H), 1,41 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,80 (q, J = 3,9 Hz, 2H), 0,74 - 0,62 (m, 1H), 0,27 - 0,16 (m, 2H), 0,06 - 0,04 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 438 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-97

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (62 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (49 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 500 μ L, 0,50 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 %

dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,68 (dd, $J = 2,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,20 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,48 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,00 - 0,88 (m, 1H), 0,84 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), 0,22 - 0,14 (m, 2H). MS (ESI+) m/z 426 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-98

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (45 mg, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 460 μL , 0,46 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,83 (ddd, $J = 3,2, 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,46 (p, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,54 (q, $J = 4,2$ Hz, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 1H), 0,97 (q, $J = 4,3$ Hz, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H), 0,22 (dt, $J = 6,1, 4,6$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 466 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-99

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (87 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (58 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 600 μL , 0,60 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,73 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,51 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 2H), 3,47 (p, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,31 (dtd, $J = 10,5, 8,0, 2,4$ Hz, 2H), 2,21 - 1,95 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 0,85 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 470 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-100

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (48 mg, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 460 μL , 0,46 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,95 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,26 (ddd, $J = 16,8, 7,8, 1,2$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 4,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 2,4$ Hz, 8H), 3,98 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,39 (p, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,84 (dd, $J = 7,5, 5,4$ Hz, 1H), 1,50 (q, $J = 3,9$ Hz, 2H), 1,04 - 0,94 (m, 1H), 0,94 - 0,89 (m, 2H), 0,44 - 0,33 (m, 2H), 0,20 (dt, $J = 6,1, 4,5$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 478 (M+H) $^+$.

Ejemplo GI-101

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (62 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (56 mg, 0,25 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 500 µL, 0,50 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,96 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,20 (t, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,41 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,80 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,71 - 0,59 (m, 1H), 0,27 - 0,16 (m, 2H), 0,05 - -0,04 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-102

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-[5-etil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,74 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,40 (dq, *J* = 13,3, 4,3 Hz, 3H), 2,71 (ddd, *J* = 13,0, 10,3, 2,7 Hz, 2H), 2,54 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,58 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,43 (dtd, *J* = 13,0, 9,8, 3,6 Hz, 2H), 1,23 - 1,12 (m, 9H), 0,99 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 511 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-104

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de 1-[5-ciclobutil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico ácido (60 mg, 0,167 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (24 mg, 0,20 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 1*H*-indol-4-sulfonamida (33 mg, 0,167 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 3,73 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 4 H), 2,70 (ddd, *J* = 13,0, 10,4, 2,7 Hz, 2H), 2,29 (pt, *J* = 10,1, 4,4 Hz, 2H), 2,19 - 1,95 (m, 3H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,64 (dd, *J* = 13,2, 3,9 Hz, 2H), 1,57 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,42 (qd, *J* = 9,6, 4,9 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,1 Hz, 6 H), 0,97 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 537 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-105

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de 1-[5-ciclobutil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico ácido (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,19 (ddd, *J* = 8,7, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 8,88 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 3,68 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,35 (dt, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,62 (ddd, *J* = 12,9, 10,1, 2,7 Hz, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,14 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 4H), 1,38 - 1,27 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,96 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 549 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-106

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (78 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (62 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 600 µL, 0,60 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,03 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,94 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,00 - 0,92 (m, 1H), 0,90 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), 0,18 (dt, *J* = 6,2, 4,5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 452 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-107

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (78 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (66 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 600 µL, 0,60 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,93 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,96 - 0,90 (m, 1H), 0,89 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,39 - 0,28 (m, 2H), 0,16 (dt, *J* = 6,1, 4,4 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 466 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-108

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (78 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 1*H*-Indol-4-sulfonamida (58 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 600 µL, 0,60 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,63 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 3,2, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,57 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 1H), 0,96 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 0,52 - 0,43 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-109

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (118 mg, 0,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (41 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (82 mg, 0,31 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió 1*H*-Indol-4-sulfonamida (60 mg, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 620 µL, 0,62 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,54 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 7H), 6,86 (ddd, *J* = 3,1, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,54 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 444 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-110

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (66 mg, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. 2-Metilquinolina-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 460 µL, 0,46 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,92 - 8,86 (m, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,39 (p, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,50 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,00 - 0,93 (m, 1H), 0,91 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,18 (dt, *J* = 6,2, 4,5 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-111

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi) piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (87 mg, 0,30 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (62 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 600 µL, 0,60 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,10 - 9,02 (m, 1H), 8,94 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,52 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,90 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 482 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-112

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi) piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxatnida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (118 mg, 0,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (41 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (82 mg, 0,31 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (64 mg, 0,31 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (IN, 620 µL, 0,62 mmol) y agua. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,09 - 9,03 (m, 1H), 8,94 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,48 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,90 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 456 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-113

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de 1-[5-ciclobutil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropanocarboxílico ácido (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (37 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,06 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,75 (s, 3H),

2,63 (ddd, $J = 12,9, 10,2, 2,7$ Hz, 2H), 2,30 (dddt, $J = 8,2, 6,7, 5,3, 3,3$ Hz, 2H), 2,16 - 1,99 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,30 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 0,97 (q, $J = 3,7$ Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺.

5 Ejemplo GI-114

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-etoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (48 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,02 - 8,93 (m, 2H), 8,46 (dd, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 8,34 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,5, 7,4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,85 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,52 (p, $J = 9,3, 8,8$ Hz, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,41 - 1,35 (m, 2H), 1,01 (q, $J = 4,4$ Hz, 2H), 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 452 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-115

25 1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-etoxi-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,83 (dd, $J = 8,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 8,24 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 3,85 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 466 (M+H)⁺.

40 Ejemplo GI-116

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (53 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 9,02 - 8,93 (m, 2H), 8,47 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,34 (dt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,5, 7,4$ Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,85 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,59 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,41 - 1,32 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI+) m/z 426 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-117

(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il) - *N* - (2-metilquinolina-5-sulfonil) ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropanocarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL) se añadió a 2-metilquinolina-5-sulfonamida (57 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase

inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,83 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,38 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,59 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,04 - 0,96 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI+) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-118

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (29 mg, 0,084 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (32 mg, 0,168 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (10 mg, 0,084 mmol) se añadieron, seguido por 1*H*-indol-4-sulfonamida (15 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se secó bajo flujo de N₂ y el material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,96 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,86 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,37 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,48 (dq, *J* = 10,7, 7,4, 5,2 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (td, *J* = 12,5, 2,3 Hz, 2H), 2,34 (dddd, *J* = 9,9, 7,1, 5,1, 2,9 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 3H), 1,56 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,12 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 523 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-119

1-{5-[1-(metoximatil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxil]piridin-3-il}-*N*-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (28 mg, 0,149 mmol), 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,149 mmol) y ácido 1-[2-isopropoxi-5-[1-(metoximatil)ciclopropil]-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (38 mg, 0,124 mmol) en diclorometano anhidro (2 mL), se añadió naftaleno-1-sulfonamida (CAS # 606-25-7) (26 mg, 0,124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % dietilamina para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 8,80 - 8,73 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,97 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,51 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,88 - 0,81 (m, 6H). MS (ESI+) *m/z* 495 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-120

1-{5-etil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

En un vial, a una solución de ácido 1-[5-etil-2-[4-(metoximatil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0,157 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (60 mg, 0,314 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (19 mg, 0,157 mmol) se añadieron, seguido por 1*H*-indol-4-sulfonamida (28 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H₂O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 3,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 5H), 3,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,73 (td, *J* = 12,3, 2,4 Hz, 2H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,65 (tq, *J* = 11,2, 4,2, 3,7 Hz, 1H), 1,57 (dt, *J* = 7,1, 3,4 Hz, 4H), 1,27 - 1,15 (m, 5H), 1,12 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z* 497 (M+H)⁺.

Ejemplo GI-121

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida

A una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximatil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropanocarboxílico (118 mg, 0,179 mmol) en diclorometano anhidro (3 mL), *N,N*-diisopropiletilamina (125 µL, 0,716 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (CAS # 25952-53-8) (73 mg, 0,358 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,179 mmol) se añadieron, seguido por quinolina-5-sulfonamida (CAS # 415913-05-2) (36 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción

se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa en Columna Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 $\times$ 100 mm, velocidad de flujo 50 mL/minuto, H_2O + 0,1 % ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % ácido fórmico para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 8,96 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,86 (dt, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,37 (dt, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,48 (dq, J = 10,7, 7,4, 5,2 Hz, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (td, J = 12,5, 2,3 Hz, 2H), 2,34 (dddd, J = 9,9, 7,1, 5,1, 2,9 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 3H), 1,56 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,12 (q, J = 4,3 Hz, 2H). MS (ESI+) m/z 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Tabla 4.

	Nombre	NMR	MS
Ejemplo GII-1	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,73 - 8,64 (m, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,38 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,81 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 414 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-2	N-(naftaleno-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,78 - 8,69 (m, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,96 (dt, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 4,7, 1,8 Hz, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 4,97 (hept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 1,49 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,96 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 411 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-3	1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,16 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, <i>J</i> = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 4,94 (h, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 1,46 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-4	1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,91 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 5,19 (hept, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,52 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H), 0,87 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 416 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-5	1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,52 - 8,44 (m, 2H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 3H), 1,56 - 1,52 (m, 2H), 1,13 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-6	1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,05 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,82 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,43 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 0,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,64 - 1,60 (m, 2H), 1,08 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 418 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-7	1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,42 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 3H), 2,71 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,93 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 422 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-8	1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,11 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,18 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,82 (dt, <i>J</i> = 8,2, 4,9 Hz, 4H), 3,57 - 3,49 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,48 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 0,98 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 453 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-9	1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,13 (dt, <i>J</i> = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 4H), 2,19 - 2,05 (m, 4H), 1,87 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 3H), 1,47 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H), 0,94 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 437 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-10	1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,09 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,41 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 0,85 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 452 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-11	1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,12 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,86 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 0,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,99 (s, 6H), 1,78 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 1,41 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,25 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 7H), 0,84 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 411 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-12	1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,79 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,92 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,15 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-13	1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,04 - 8,95 (m, 2H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,77 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 3H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-14	1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,14 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 4H), 1,58 (q, <i>J</i> = 4,5, 3,1 Hz, 2H), 0,88 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 476 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-15	1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,08 - 9,02 (m, 1H), 8,97 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,29 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (tt, <i>J</i> = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 1,57 (q, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H), 1,16 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 0,76 (dt, <i>J</i> = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 0,64 (dt, <i>J</i> = 8,3, 3,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 424 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-16	1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,21 - 9,11 (m, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,51 (m, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 2,47 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (p, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,34-1,23 (m, 6H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 5H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 440 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-17	1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,13 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,56 - 1,49 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 412 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-18	1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,17 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 1,32 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,74 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 427 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-19	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,76 - 8,69 (m, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,76 - 8,69 (dt, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (q, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 0,81 (q, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H). (M+H) ⁺ .	MS (ESI+) <i>m/z</i> 387
Ejemplo GII-20	1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,74 - 8,66 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 2H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,53 (ddd, <i>J</i> = 5,5, 4,6, 3,3 Hz, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,45 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,55 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 0,93 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,88 (q, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-21	1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (q, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 386 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-22	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(naftaleno-1-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,74 - 8,69 (m, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,00 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 1,49 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 0,83 (q, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 397 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-23	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,15 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,00 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 1,47 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H), 0,86 (q, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-24	1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxil]piridin-3-il}-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,59 (hept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,48 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6H), 0,84 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-25	1-[5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxil]piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,74 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (hept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 3,47 (p, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,24 - 3,19 (m, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,32 - 2,25 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,50 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 1,27 - 1,24 (m, 6H), 0,87 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 470 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-26	1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (hept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (tt, <i>J</i> = 10,0, 8,2 Hz, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,36 - 2,18 (m, 4H), 2,12 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 3H), 1,50 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 6H), 0,90 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 470 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-27	1-[5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,18 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,39 (hept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,19 - 1,98 (m, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,48 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 1,0 - 0,92 (m, 8H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 466 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-28	1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,18 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 3,46 (t, <i>J</i> = 4,7 Hz, 5H), 2,96 - 2,91 (m, 4H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 3H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,49 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,99 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 493 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-29	1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,65 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 3,22 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 1,90 - 1,69 (m, 7H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 0,95 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 0,90 - 0,79 (m, 2H), 0,60 - 0,52 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-30	1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,19 - 9,12 (m, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 2,55 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 6H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,17 - 1,12 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-31	1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,06 - 7,91 (m, 2H), 7,70 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 1,55 - 1,32 (m, 6H), 1,13 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,09 - 0,98 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 465 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-32	1-[5-etil-2-(morfolin-4-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,04 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 2,98 - 2,88 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,00 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 481 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-33	1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,17 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i> = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 3,15 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 4H), 1,50 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 4H), 0,90 (q, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 423 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-34	N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,68 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 6H), 1,20 - 1,13 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 437 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-35	1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,65 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 4H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 3,11 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,49 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 4H), 1,68 (dd, <i>J</i> = 5,9, 1,9 Hz, 2H), 1,58 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,02 - 0,99 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-36	1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,07 (dd, <i>J</i> = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,47 - 1,39 (m, 4H), 0,95 (q, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-37	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (dt, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,27 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,60 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,52 (dq, <i>J</i> = 9,1, 5,7, 4,5 Hz, 4H), 0,95 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 425 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-38	1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,24 - 9,17 (m, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 4H), 0,96 (q, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 437 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-39	1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,92 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (tt, <i>J</i> = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 1,67 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,09 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,72 - 0,61 (m, 2H), 0,55 - 0,46 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 396 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-40	1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,23 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,12 (q, <i>J</i> = 5,8, 4,6 Hz, 4H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 4H), 0,98 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 453 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-41	1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,04 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 8,96 - 8,91 (m, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 1,29 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 0,89 - 0,83 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 411 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-42	1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,86 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,27 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 2H), 1,08 - 1,01 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 472 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-43	N-(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,04 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-44	1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,03 - 8,96 (m, 2H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 5H), 1,43 - 1,34 (m, 2H), 1,05 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-45	N-(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,79 (dd, <i>J</i> = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dt, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 1,10 - 1,03 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-46	1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,88 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,27 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,16 - 3,09 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,10 - 1,03 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 472 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-47	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,99 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dt, <i>J</i> = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dt, <i>J</i> = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,58 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,55 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 425 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-48	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,76 (dd, <i>J</i> = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 1,54 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 439 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-49	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-N-(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 2,52 (s, 6H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 1,37 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,10 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 413 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-50	1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,83 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,24 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,19 - 3,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,04 - 0,98 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-51	1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,08 (dt, <i>J</i> = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 9,02 - 8,94 (m, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,30 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,26 (hept, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,81 (s, 6H), 1,43 (q, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H), 1,10 (q, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 455 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-52	1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,04 - 8,96 (m, 2H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,37 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 1,41 - 1,35 (m, 2H), 1,07 - 1,00 (m, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 442 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-53	N-(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,72 (dd, <i>J</i> = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dt, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,22 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 3H), 1,47 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 0,85 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 430 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-54	1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,19 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,68 (hept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 3H), 2,61 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 10,2, 2,8 Hz, 2H), 2,53 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (dq, <i>J</i> = 14,3, 3,8 Hz, 4H), 1,32 (dtd, <i>J</i> = 12,9, 9,5, 3,6 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H), 0,97 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 523 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GII-55	1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,05 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 3,69 (hept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 3,35 (dt, <i>J</i> = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (ddd, <i>J</i> = 12,9, 10,3, 2,7 Hz, 2H), 2,53 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (dq, <i>J</i> = 14,7, 4,0 Hz, 4H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H), 0,97 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 537 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-56	1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,70 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,23 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 2H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,45 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 0,94 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 470 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-57	1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,96 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (ddd, <i>J</i> = 12,2, 8,6, 3,3 Hz, 2H), 2,58 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,74 (dtd, <i>J</i> = 12,7, 8,1, 3,5 Hz, 2H), 1,55 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 495 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GII-58	1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-N-(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, <i>J</i> = 3,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (td, <i>J</i> = 8,1, 4,1 Hz, 2H), 2,87 (ddd, <i>J</i> = 12,4, 9,2, 3,1 Hz, 2H), 2,60 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,56 (dq, <i>J</i> = 12,0, 4,0 Hz, 5H), 1,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 483 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

	Ejemplo GII-59	1-{5-etil-2-[4-(metoximatil)piperidin-1-il]piridin-3-il}- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,96 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,92 (dt, <i>J</i> = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,37 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,47 (dd, <i>J</i> = 13,0, 3,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,95 (td, <i>J</i> = 12,4, 2,4 Hz, 2H), 2,55 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 3H), 1,55 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,09 (q, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) <i>m/z</i> 509 (M+H) ⁺ .
--	----------------	--	--	---

Tabla 5.

			NMRE	MS
	Ejemplo GIII-1	1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,08 (dt, <i>J</i> = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,99 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (dt, <i>J</i> = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 32,2, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 1,53 (q, <i>J</i> = 4,4, 4,0 Hz, 2H), 1,38 (q, <i>J</i> = 4,8, 4,4 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 456 y 458 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-2	1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,10 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 - 8,47 (m, 2H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 2H)	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 456 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-3	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,51 (hept, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,50 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H), 0,82 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 430 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-4	1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,19 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,78 (tt, <i>J</i> = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,57 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,07 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,63 - 0,53 (m, 2H), 0,51 - 0,43 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 408 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-5	1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,07 (dt, <i>J</i> = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 9,00 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,10 (dp, <i>J</i> = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,55 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 1,17 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 460 y 462 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

	Ejemplo GIII-6	1-(4-etilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,14 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 3,8, 1,4 Hz, 2H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 1H), 2,44 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,02 - 0,88 (m, 5H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 381 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-7	1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 6H), 2,25 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,56 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,94 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 390 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-8	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,15 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (q, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 0,85 (q, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-9	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,21 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 4H), 2,35 - 2,17 (m, 7H), 1,84 (tt, <i>J</i> = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,51 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,00 - 0,87 (m, 4H), 0,68 - 0,58 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 492 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-10	1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida		LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 462 (M+H) ⁺ .
	Ejemplo GIII-11	1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,07 - 8,97 (m, 2H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,06 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 458 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GIII-12	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,70 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,88 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,78 (p, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 1,33 (q, <i>J</i> = 4,1 Hz, 2H), 1,06 (q, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 419 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-13	1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,11 - 9,03 (m, 1H), 8,99 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, <i>J</i> = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 4,67 (p, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 1,54 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 1,34 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 6H), 1,15 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 446 y 448 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-14	1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,72 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,63 (tt, <i>J</i> = 54,9, 4,0 Hz, 2H), 4,01 (td, <i>J</i> = 12,7, 4,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,54 (q, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,04 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 478 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-15	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,23 - 3,16 (m, 2H), 3,03 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 0,89 (q, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 402 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-16	1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,11 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 1,97 (t, <i>J</i> = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,90 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 386 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-17	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-N-(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,60 - 6,53 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,05 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,54 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 0,89 (q, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 402 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GIII-18	1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 9,06 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,44 (dt, <i>J</i> = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,63 (tt, <i>J</i> = 54,9, 4,0 Hz, 1H), 3,98 (td, <i>J</i> = 12,7, 4,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,54 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 1,04 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 464 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-19	1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i>) δ ppm 9,04 (ddd, <i>J</i> = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (dd, <i>J</i> = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,42 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,14 (t, <i>J</i> = 72,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 1,06 (q, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 450 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-20	1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,02 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 2,95 - 2,89 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,82 (tt, <i>J</i> = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,48 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,98 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), 0,64 - 0,55 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 493 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-21	1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(naftaleno-1-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,75 - 8,67 (m, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 1,57 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 0,98 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 455 y 457 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-22	1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 3,0, 1,1 Hz, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,62 - 6,23 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,49 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 0,92 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 464 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GIII-23	1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,19 (dd, <i>J</i> = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 4H), 2,99 - 2,92 (m, 4H), 2,56 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 467 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-24	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,14 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,36 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 0,82 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 414 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-25	1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,18 (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 4H), 2,97 - 2,92 (m, 4H), 1,84 (tt, <i>J</i> = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,50 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,00 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,97 - 0,91 (m, 2H), 0,66 - 0,58 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 479 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-26	1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(quinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,21 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 4H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 2,52 - 2,40 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,47 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H), 0,97 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 466 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-27	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,08 - 8,99 (m, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,65 - 2,49 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,83 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,47 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,98 - 0,87 (m, 4H), 0,68 - 0,58 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 506 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

Ejemplo GIII-28	1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,94 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 2H), 1,87 (p, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,63 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 1,02 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 460 y 462 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-29	1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,9 Hz, 2H), 0,98 (q, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 456 y 458 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-30	1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,23 - 9,15 (m, 1H), 8,89 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,34 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,75 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 399 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-31	1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,16 - 9,07 (m, 1H), 8,97 (dd, <i>J</i> = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,47 (p, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 4H), 2,79 - 2,63 (m, 4H), 2,31 (ddt, <i>J</i> = 11,0, 8,3, 4,7 Hz, 2H), 2,18 - 1,95 (m, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 1H), 1,34 (q, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 0,86 (q, <i>J</i> = 3,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 506 (M+H) ⁺ .
Ejemplo GIII-32	1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(2-metilquinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,72 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 1H), 3,10 - 2,93 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,42 - 2,24 (m, 4H), 2,15 - 1,95 (m, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,51 (q, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 0,96 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 520 (M+H) ⁺ .

(Continuación)

5	Ejemplo GIII-33	1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 9,21 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 3,16 - 3,07 (s, 4H), 2,65 - 2,48 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H), 0,98 (q, <i>J</i> = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 480 (M+H) ⁺ .
10				
15				
20	Ejemplo GIII-34	1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,97 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,79 - 8,64 (m, 1H), 8,34 - 8,16 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (m, 2H), 1,01 - 0,90 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 406 y 408 (M+H) ⁺ .
25	Ejemplo GIII-35	1-{5-(hidroximatil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}- <i>N</i> -(quinolina-5-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm (ddd, <i>J</i> = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,98 (dd, <i>J</i> = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, <i>J</i> = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,06 (hept, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 1,39 - 1,34 (m, 2H), 1,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H), 1,03 - 0,98 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 442 (M+H) ⁺ .
30				
35				
40	Ejemplo GIII-36	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-4-sulfonyl)ciclopropano-1-carboxamida	¹ H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,83 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 6H), 3,08 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 4H), 2,48 (t, <i>J</i> = 4,9 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,82 (tt, <i>J</i> = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,55 (q, <i>J</i> = 3,7 Hz, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 4H), 0,68 - 0,59 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) <i>m/z</i> 480 (M+H) ⁺ .
45				
50				

Ejemplos biológicos

55 Determinación de la actividad biológica

Ensayo de expresión en la superficie celular de la peroxidasa de rábano picante (CSE-HRP)

60 Un ensayo celular para la medición de la expresión de la F508delCFTR en la superficie celular después de la corrección con los compuestos de prueba sin o con un cocorrector (2 μM del ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico), se desarrolló en una línea de células epiteliales derivadas de pulmones humanos (CFBE41o-) (Veit G y otros, (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202). El desarrollo se logró mediante la expresión de la mutación F508delCFTR junto con una peroxidasa de rábano picante (HRP) en el cuarto lazo exofacial, y luego la medición de la actividad de la HRP mediante el uso de la

65 lectura de luminiscencia de estas células, CFBE41o-F508delCFTR-HRP, que se incubaron durante la noche con los compuestos correctores de prueba, ya sea sin o con el cocorrector. Para este ensayo primario, las células CFBE41o-

F508delCFTR-HRP se sembraron en placas de 384 pocillos (Greiner Bio-one; Cat 781080) a 4000 células/pocillo junto con doxiciclina 0,5 µg/mL para inducir la expresión de F508delCFTR-HRP y se incubaron además a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 68-72 horas. A continuación, los compuestos de prueba se añadieron sin o con un cocorrector a las concentraciones requeridas y se incubaron además durante 18-24 horas a 33 °C. La concentración más alta probada fue de 20 µM o 30 µM (GI-1 a GIII-36) con una curva de respuesta a la concentración de 8 puntos mediante el uso de una dilución de 3 veces en el compuesto de prueba sin o con el cocorrector. Se realizaron tres placas de réplicas para determinar una EC₅₀. Todas las placas contenían controles negativos (dimetilsulfóxido, DMSO) y control positivo (2 µM o 3 µM (GI-1 a GIII-36) de ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) así como una respuesta en placa de la concentración del control positivo. Después de la incubación, las placas se lavaron 5 veces con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS), seguido de la adición del sustrato de HRP, luminol (50 µl), y se midió la actividad de HRP mediante el uso de la lectura de luminiscencia en el lector de placas de múltiples etiquetas EnVision® (Perkin Elmer; número de producto 2104-0010). Los recuentos en bruto del experimento se analizaron mediante el uso del Accelrys® Assay Explorer v3.3.

Se usó Z 'mayor que 0,5 para pasar los criterios de control de calidad de las placas.

La Z' se define como:

$$1 - \frac{3 * DE_{\text{Control positivo}} + 3 * DE_{\text{Necontrol negativo}}}{\text{Absoluto (Promedio}_{\text{Control positivo}} - \text{Promedio}_{\text{Control negativo}})}$$

en donde "DE" es la desviación estándar.

El % de actividad medida en cada una de las 8 concentraciones de prueba del compuesto de prueba añadido con o sin un cocorrector (2 µM o 3 µM (GI-1 a GIII-36) del ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-([1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoico) se normalizó al control positivo en la placa mediante el uso de las siguientes fórmulas:

% de actividad (compuesto de prueba sin cocorrector) = [(compuesto de prueba sin respuesta al cocorrector - respuesta de DMSO) / (respuesta del control positivo - respuesta de DMSO)] * 100

% de actividad (compuesto de prueba con cocorrector) = [(compuesto de prueba con respuesta al cocorrector - respuesta de DMSO) / (respuesta del control positivo - respuesta de DMSO)] * 100

El máximo % de actividad obtenido para el compuesto de prueba ya sea sin o con un cocorrector en cualquier concentración probada se presenta en la Tabla 6 junto con el respectivo EC₅₀ calculado mediante el uso de la siguiente curva sigmoidea general con la ecuación variable de la pendiente de Hill (descrita como Modelo 42 en el software Accelrys® Assay Explorer v3.3):

$$y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$$

Curva sigmoidea general con concentración, respuesta, superior, inferior, EC₅₀ y pendiente de Hill. Este modelo describe una curva sigmoidea con una línea base ajustable, a. La ecuación puede usarse para ajustar curvas donde la respuesta aumenta o disminuye con respecto a la variable independiente, "x".

"x" es una concentración del fármaco bajo prueba.

"y" es la respuesta.

"a" es la respuesta máxima, y "d" es la respuesta mínima

"c" es el punto de inflexión (EC₅₀) de la curva. Es decir, "y" está a medio camino entre las asíntotas inferior y superior cuando x = c.

"b" es el factor de la pendiente o coeficiente de Hill. El signo de b es positivo cuando la respuesta aumenta con el aumento de la dosis y es negativo cuando la respuesta disminuye con el aumento de la dosis (inhibición).

Los datos se presentan con los calificadores que se muestran más abajo:

Sin/con cocorrector	EC ₅₀ (μM)	
	<3	+++
	≥3 y <10	++
	≥10	+
Sin cocorrector	% de actividad máxima (%)	
	<50	+
	≥50 y <150	++
	≥150	+++
Con cocorrector	% de actividad máxima (%)	
	<150	+
	≥ 150 y <350	++
	≥ 350	+++

Tabla 6

Ejemplo #	EC ₅₀ (sin cocorrector) (μM)	% de actividad máxima (sin cocorrector) (%)	EC ₅₀ (con cocorrector) (μM)	% de actividad máxima (con cocorrector) (%)
I-1	+++	+++	+++	+++
I-2	+++	+++	+++	+++
I-3	+++	+++	+++	+++
I-4	+++	+++	+++	+++
I-5	++	+++	+++	+++
I-6	+++	+++	+++	+++
I-7	++	+++	+++	+++
I-8	+++	+++	+++	+++
I-9	+++	+++	+++	+++
I-10	++	+++	+++	+++
I-11	+++	+++	+++	+++
I-12	+++	+++	+++	+++
I-13	+++	+++	+++	+++
I-14	+++	+++	+++	+++
I-15	++	+++	++	+++
I-16	++	+++	+++	+++
I-17	+++	+++	+++	+++
I-18	+++	+++	+++	+++
I-19	+++	+++	+++	+++
I-20	+++	+++	+++	+++
I-21	+++	+++	+++	+++
I-22	++	+++	+++	+++
I-23	++	+++	+++	+++
I-24	+++	+++	+++	+++
I-25	+++	+++	+++	+++
I-26	+++	+++	+++	+++
I-27	++	+++	+++	+++
I-28	+++	+++	+++	+++
I-29	+++	+++	+++	+++
I-30	+++	+++	+++	+++
I-31	+++	+++	+++	+++
I-32	+++	+++	+++	+++
I-33	++	+++	+++	+++
I-34	+++	+++	+++	+++
I-35	+++	+++	+++	+++
I-36	+++	+++	+++	+++
I-37	+++	+++	+++	+++
I-38	+++	+++	+++	+++
I-39	+++	+++	+++	+++
I-40	+++	+++	+++	+++
I-41	+++	+++	+++	+++
I-42	+++	+++	+++	+++
I-43	+++	+++	+++	+++
I-44	+++	+++	+++	+++
I-45	+++	+++	+++	+++
I-46	+++	+++	+++	+++
I-47	+++	+++	+++	+++
I-48	+++	+++	+++	+++
I-49	+++	+++	+++	+++
I-50	+++	+++	+++	+++
I-51	+++	+++	+++	+++
I-52	+++	+++	+++	+++
I-53	++	+++	+++	+++
I-54	+++	+++	+++	+++
I-55	+++	+++	+++	+++
I-56	+++	+++	+++	+++
I-57	+++	+++	+++	+++
I-58	++	+++	+++	+++

(Continuación)

I-59	+++	+++	+++	+++
I-60	+++	+++	+++	+++
I-61	+++	+++	+++	+++
I-62	+++	+++	+++	+++
I-63	+++	+++	+++	+++
I-64	+++	+++	+++	+++
I-65	++	+++	+++	+++
I-66	+++	+++	+++	+++
I-67	++	+++	+++	+++
I-68	+++	+++	+++	+++
I-69	+++	+++	+++	+++
I-70	+++	+++	+++	+++
I-71	+++	+++	+++	+++
I-72	++	+++	+++	+++
I-73	+++	+++	+++	+++
I-74	+++	+++	+++	+++
I-75	++	+++	+++	+++
I-76	++	+++	+++	+++
I-77	+++	+++	+++	+++
I-78	+++	+++	+++	+++
I-79	+++	+++	+++	+++
I-80	++	+++	+++	+++
I-81	+++	+++	+++	+++
I-82	+++	+++	+++	+++
I-83	+++	+++	+++	+++
I-84	+++	+++	+++	+++
I-85	+	+	++	++
I-86	+++	+++	+++	+++
I-87	+++	+++	+++	+++
I-88	++	+++	+++	+++
I-89	+++	+++	+++	+++
I-90	++	++	++	+++
I-91	+++	+++	+++	+++
I-92	+++	+++	+++	+++
I-93	++	+++	+++	+++
I-94	+++	+++	+++	+++
I-95	+++	+++	+++	+++
I-96	+++	+++	+++	+++
I-97	+++	+++	+++	+++
I-98	+++	+++	+++	+++
I-99	+++	+++	+++	+++
I-100	+++	+++	+++	+++
I-101	+++	+++	+++	+++
I-102	+++	+++	+++	+++
I-103	+++	+++	+++	+++
I-104	+++	+++	+++	+++
I-105	+++	+++	+++	+++
I-106	++	+++	+++	+++
I-107	+++	+++	+++	+++
I-108	+++	+++	+++	+++
I-109	+++	+++	+++	+++
I-110	+++	+++	+++	+++
I-111	+++	+++	+++	+++
I-112	+++	+++	+++	+++
I-113	+++	+++	+++	+++
I-114	+++	+++	+++	+++
I-115	+++	+++	+++	+++
I-116	+++	+++	+++	+++
I-117	+++	+++	+++	+++
I-118	+++	+++	+++	+++
I-119	+++	+++	+++	+++

(Continuación)

I-122	+++	+++	+++	+++
I-123	+++	+++	+++	+++
I-124	+++	+++	+++	+++
II-1	++	+++	++	+++
II-2	++	+++	++	+++
II-3	++	+++	+++	+++
II-4	++	++	++	+++
II-5	++	+	++	++
II-6	++	+++	+++	+++
II-7	++	+++	+++	+++
II-8	++	+++	+++	+++
II-9	++	+++	+++	+++
II-10	++	+++	++	+++
II-11	++	+++	+++	+++
II-12	++	+++	+++	+++
II-13	+++	+++	+++	+++
II-14	+++	+++	+++	+++
II-15	++	+++	+++	+++
II-16	++	+++	+++	+++
II-17	+++	+++	+++	+++
II-18	++	+++	+++	+++
II-19	++	++	++	+++
II-20	++	+++	+++	+++
II-21	+++	+++	+++	+++
II-22	++	+++	+++	+++
II-23	++	++	++	+++
II-24	+++	+++	+++	+++
II-25	++	+++	+++	+++
II-26	+++	+++	+++	+++
II-27	+++	+++	+++	+++
II-28	+++	+++	+++	+++
II-29	+++	+++	+++	+++
II-30	++	+++	+++	+++
II-31	++	+++	+++	+++
II-32	++	+++	+++	+++
II-33	++	+++	+++	+++
II-35	++	+++	+++	+++
II-36	+++	+++	+++	+++
II-37	+++	+++	+++	+++
II-38	++	+++	+++	+++
II-39	+++	++	+++	+++
II-40	++	+++	++	+++
II-41	++	++	+++	+++
II-42	++	++	+++	+++
II-43	+++	++	+++	+++
II-44	+++	+++	+++	+++
II-45	++	+++	+++	+++
II-46	+++	+++	+++	+++
II-47	+++	+++	+++	+++
II-48	+	+	++	++
II-49	+++	+++	+++	+++
II-50	++	+++	+++	+++
II-51	+++	+++	+++	+++
II-52	+++	+++	+++	+++
II-53	++	+++	+++	+++
II-54	+++	+++	+++	+++
II-55	+++	+++	+++	+++
II-56	++	+++	++	+++
II-57	+++	+++	+++	+++
II-58	+++	+++	+++	+++
II-59	+++	+++	+++	+++

(Continuación)

II-60	+++	+++	+++	+++
II-61	+++	+++	+++	+++
II-62	+++	+++	+++	+++
II-63	+++	+++	+++	+++
II-64	++	+++	+++	+++
II-65	+++	+++	+++	+++
II-66	+++	+++	+++	+++
II-67	+++	+++	+++	+++
II-68	++	+++	+++	+++
II-69	+++	+++	+++	+++
II-70	+++	+++	+++	+++
II-71	+++	+++	+++	+++
II-72	+++	+++	+++	+++
II-73	+++	+++	+++	+++
II-74	+++	+++	+++	+++
II-75	+++	+++	+++	+++
II-76	++	+++	++	+++
II-77	+++	+++	+++	+++
II-78	+++	+++	+++	+++
II-79	+++	+++	+++	+++
II-80	++	+++	+++	+++
II-81	+++	+++	+++	+++
II-82	++	+++	+++	+++
II-83	+++	+++	+++	+++
II-84	+++	+++	+++	+++
II-85	+++	+++	+++	+++
II-86	++	+++	+++	+++
II-87	++	+++	+++	+++
II-88	++	+++	+++	+++
II-89	++	+++	++	+++
II-90	++	+++	++	+++
II-91	++	+++	+++	+++
II-92	+++	+++	+++	+++
II-93	+++	+++	+++	+++
II-94	+++	+++	+++	+++
II-95	+++	+++	+++	+++
II-96	+++	+++	+++	+++
II-97	+++	+++	+++	+++
II-98	+++	+++	+++	+++
II-99	+++	+++	+++	+++
II-100	++	+++	+++	+++
II-101	+++	+++	+++	+++
II-102	++	+++	+++	+++
II-103	+++	+++	+++	+++
II-104	+++	+++	+++	+++
II-105	+++	+++	+++	+++
II-106	++	+++	++	+++
II-107	+++	+++	+++	+++
II-108	++	+++	++	+++
II-109	++	+++	++	+++
II-110	+++	+++	+++	+++
II-111	+++	+++	+++	+++
II-112	+++	+++	+++	+++
II-113	+++	+++	+++	+++
II-115	+++	+++	+++	+++
II-117	++	+++	+++	+++
III-3	++	++	++	+++
III-5	+	+	+	+
III-6	+	+	++	++
III-7	+	+	++	++
III-8	+	+	++	++

(Continuación)

III-9	+	+	++	+
III-10	+	+	+	+
III-11	+	+	+	+
III-12	+	+	++	++
III-13	++	+	+++	++
III-14	+	+	+	+
III-15	++	+	++	++
III-16	+	+	+	+
III-17	+	+	+	+
III-19	+	+	+	+
III-20	+	+	+	+
III-22	+	+	++	++
III-23	++	++	++	+++
III-24	+	+	+	++
III-25	+	+	++	+
III-26	++	+	++	++
III-27	+	+	+	+
III-28	+	+	++	+
III-29	++	+	++	++
III-30	+	+	++	++
III-31	+	+	++	++
III-32	++	+	++	++
III-33	++	+	++	++
III-34	+	+	+	++
III-35	+	+	+	++
III-36	+	+	+	+
III-37	+	+	++	++
III-55	+	+	+	+
III-56	+	+	+	+
III-57	+	+	+	+
III-58	+	+	++	++
III-59	+	+	++	+
III-61	+	+	++	++
III-62	+	+	+	+
III-63	+	+	++	++
III-64	+	+	+	+
III-66	+	+	++	++
III-67	+	+	+	+
III-68	+	+	+++	+
III-70	+	+	+	+
III-71	++	++	++	+++
III-72	+	+	+	+
III-73	+	+	+	+
III-74	+	+	+	+
III-75	+	+	+	+
III-76	+	+	+	+
III-77	+	+	+	+
III-78	+	+	+	+
III-79	+	+	++	+
III-80	+	+	+	+
III-81	+	+	+	+
III-82	+	+	+	+
III-83	+	+	+	++
III-84	+	+	+	+
III-85	++	++	++	+++
III-86	++	+	++	++
III-87	++	++	++	+++
III-88	++	+	++	++
III-89	++	+	+++	++
III-90	+	+	+	+
III-91	+	+++	++	+++

(Continuación)

III-92	++	+++	++	+++
III-93	++	+++	++	+++
III-94	+	+	+	+
III-95	++	+++	++	+++
III-96	++	++	++	+++
III-97	++	+++	++	+++
III-98	++	+++	++	+++
III-99	++	++	++	+++
III-100	++	+++	++	+++
III-101	+++	+++	+++	+++
III-102	++	+++	++	+++
III-103	++	+++	+++	+++
III-104	+	+	++	++
III-105	+	+	+	+
III-106	+	+	+	+
III-107	+	+	+	+
III-108	+	+	++	++
III-109	+	+	+	+
III-111	+	+	++	++
III-112	+	+	+	+
III-113	+	+	++	++
III-114	+	+	++	+
III-115	+	+	+	+
III-116	+	+	+	+
III-119	+	+	+	+
III-120	+	+	+	+
III-121	+	+	+	+
III-122	++	+++	++	+++
III-123	++	+++	+++	+++
III-124	++	++	++	+++
III-125	++	+++	++	+++
III-126	+++	++	+++	++
III-127	++	+++	+++	+++
III-128	++	+	++	++
III-129	++	+++	++	+++
III-130	++	+++	+++	+++
III-131	++	+++	++	+++
III-132	+++	+++	+++	+++
III-133	+++	+++	+++	+++
III-134	+++	+++	+++	+++
GI-1	+++	+++	+++	+++
GI-2	+++	+++	+++	+++
GI-3	+++	+++	+++	+++
GI-4	++	+++	+++	+++
GI-5	++	+++	+++	+++
GI-6	++	+++	+++	+++
GI-7	++	+++	+++	+++
GI-8	+++	+++	+++	+++
GI-9	+++	+++	+++	+++
GI-10	+++	+++	+++	+++
GI-11	+++	+++	+++	+++
GI-12	+++	+++	+++	+++
GI-13	+++	+++	+++	+++
GI-14	++	+++	+++	+++
GI-15	+++	+++	+++	+++
GI-16	++	+++	+++	+++
GI-17	++	+++	+++	+++
GI-18	++	+++	+++	+++

(Continuación)

GI-19	++	+++	+++	+++
GI-20	+++	+++	+++	+++
GI-21	+++	+++	+++	+++
GI-22	+++	+++	+++	+++
GI-23	+++	+++	+++	+++
GI-24	+++	+++	+++	+++
GI-25	++	+++	+++	+++
GI-26	++	+++	+++	+++
GI-27	++	+++	+++	+++
GI-28	++	+++	+++	+++
GI-29	+++	+++	+++	+++
GI-30	+++	+++	+++	+++
GI-31	+++	+++	+++	+++
GI-32	++	+++	+++	+++
GI-33	++	+++	+++	+++
GI-34	++	+++	+++	+++
GI-35	++	+++	+++	+++
GI-36	++	+++	+++	+++
GI-37	++	+++	+++	+++
GI-38	+++	+++	+++	+++
GI-39	+++	+++	+++	+++
GI-40	+++	+++	+++	+++
GI-41	+++	+++	+++	+++
GI-42	+++	+++	+++	+++
GI-43	+++	+++	+++	+++
GI-44	+++	+++	+++	+++
GI-45	+++	+++	+++	+++
GI-46	+++	+++	+++	+++
GI-47	+++	+++	+++	+++
GI-48	+++	+++	+++	+++
GI-49	+++	+++	+++	+++
GI-50	+++	+++	+++	+++
GI-51	+++	+++	+++	+++
GI-52	+++	+++	+++	+++
GI-53	+++	+++	+++	+++
GI-54	++	+++	++	+++
GI-55	++	+++	+++	+++
GI-56	++	+++	+++	+++
GI-57	+++	+++	+++	+++
GI-58	+++	+++	+++	+++
GI-59	++	+++	+++	+++
GI-60	+++	+++	+++	+++
GI-61	+++	+++	+++	+++
GI-62	+++	+++	+++	+++
GI-63	+++	+++	+++	+++
GI-64	+++	+++	+++	+++
GI-65	+++	+++	+++	+++
GI-66	+++	+++	+++	+++
GI-67	++	+++	+++	+++
GI-68	+++	+++	+++	+++
GI-69	+++	+++	+++	+++
GI-70	+++	+++	+++	+++
GI-71	++	+++	+++	+++
GI-72	+++	+++	+++	+++
GI-73	++	+++	+++	+++
GI-74	++	+++	+++	+++

(Continuación)

GI-75	++	+++	+++	+++
GI-76	+++	+++	+++	+++
GI-77	+++	+++	+++	+++
GI-78	+++	+++	+++	+++
GI-79	+++	+++	+++	+++
GI-80	+++	+++	+++	+++
GI-81	+++	+++	+++	+++
GI-82	+++	+++	+++	+++
GI-83	++	+++	+++	+++
GI-84	++	+++	+++	+++
GI-85	++	+++	+++	+++
GI-86	+++	+++	+++	+++
GI-87	++	+++	+++	+++
GI-88	+++	+++	+++	+++
GI-89	+++	+++	+++	+++
GI-90	+++	+++	+++	+++
GI-91	++	+++	+++	+++
GI-92	+++	+++	+++	+++
GI-93	+++	+++	+++	+++
GI-94	+++	+++	+++	+++
GI-95	+++	+++	+++	+++
GI-96	++	+++	+++	+++
GI-97	+++	+++	+++	+++
GI-98	+++	+++	+++	+++
GI-99	+++	+++	+++	+++
GI-100	+++	+++	+++	+++
GI-101	++	+++	+++	+++
GI-102	++	+++	+++	+++
GI-104	+++	+++	+++	+++
GI-105	+++	+++	+++	+++
GI-106	+++	+++	+++	+++
GI-107	+++	+++	+++	+++
GI-108	+++	+++	+++	+++
GI-109	++	+++	+++	+++
GI-110	+++	+++	+++	+++
GI-111	+++	+++	+++	+++
GI-112	++	+++	+++	+++
GI-113	+++	+++	+++	+++
GI-114	++	+++	+++	+++
GI-115	+++	+++	+++	+++
GI-116	++	+++	+++	+++
GI-117	+++	+++	+++	+++
GI-118	+++	+++	+++	+++
GI-119	+++	+++	+++	+++
GI-120	++	+++	+++	+++
GI-121	+++	+++	+++	+++
GII-1	++ ^a	+	++ ^a	++
GII-2	++	++	++	++
GII-3	++	++	++	++
GII-4	++	++	++	++
GII-5	++	++	++	++
GII-6	++	++	++	++
GII-7	++	++	++	+++
GII-8	+	+	++ ^a	++
GII-9	++	++	++	++
GII-10	++	+++	++	+++
GII-11	++ ^a	++	++	+++
GII-12	++	++	++	+++
GII-13	++	++	++	+++
GII-14	++	+++	++	+++
GII-15	++	+++	++	+++

ES 2 887 449 T3

(Continuación)

GII-16	++ ^a	++	++	++
GII-17	++	+	++	++
GII-18	++	+++	++	+++
GII-19	++ ^a	++	++	+++
GII-20	++ ^a	++	++ ^a	++
GII-21	+	+	++	++
GII-22	++	+++	++	+++
GII-23	++ ^a	++	++ ^a	++
GII-24	++ ^a	++	++	++
GII-25	++	+++	++	+++
GII-26	++	+++	++	+++
GII-27	++	++	++	++
GII-28	++ ^a	++	++	++
GII-29	++	+++	++	+++
GII-30	++	+++	++	+++
GII-31	++	+++	++	+++
GII-32	++ ^a	++	++ ^a	++
GII-33	++ ^a	++	++ ^a	++
GII-34	++ ^a	++	++ ^a	++
GII-35	++	+++	++	++
GII-36	++	++	++	+++
GII-37	++	+++	++	+++
GII-38	++	+++	++	+++
GII-39	++	++	++	++
GII-40	++	+++	++	+++
GII-41	++	++	++	+++
GII-42	++ ^a	++	++	++
GII-43	++ ^a	++	++	++
GII-44	++ ^a	++	++ ^a	++
GII-45	++	+++	++	+++
GII-46	++ ^a	++	++	++
GII-47	++	+++	+	+++
GII-48	++	+++	++	+++
GII-49	++	+++	++	+++
GII-50	++ ^a	+++	++	+++
GII-51	++ ^a	++	++	++
GII-52	++	++	++	++
GII-53	++	+++	++	+++
GII-54	++	+++	++	+++
GII-55	++	+++	++	+++
GII-56	++	+++	++	+++
GII-57	++	+++	++	+++
GII-58	++	+++	++	+++
GII-59	++	+++	++	+++
GIII-1	++ ^a	+	++ ^a	++
GIII-2	+	+	+	+
GIII-3	++	+++	++	+++
GIII-5	++ ^a	+	++ ^a	++
GIII-6	+	+	+	+
GIII-7	++ ^a	+	++ ^a	++
GIII-8	++ ^a	++	++ ^a	++
GIII-10	++ ^a	++	++ ^a	++
GIII-11	++ ^a	++	++ ^a	++
GIII-12	+	+	+	+
GIII-13	+	+	++ ^a	++
GIII-14	++	+++	++	+++
GIII-15	++ ^a	+	++ ^a	++

(Continuación)

5	GIII-16	+	+	+	+
	GIII-17	++ ^a	++	++ ^a	++
	GIII-18	++ ^a	++	++ ^a	++
	GIII-19	++ ^a	++	++ ^a	++
	GIII-20	++ ^a	++	++ ^a	++
10	GIII-21	++ ^a	++	++ ^a	++
	GIII-22	++ ^a	++	++ ^a	++
	GIII-23	+	++	+	++
	GIII-24	+	+	+	+
	GIII-25	++ ^a	++	++ ^a	++
15	GIII-26	+	+	+	++
	GIII-28	+	+	+	++
	GIII-29	+	+	+	+
	GIII-30	+	+	++ ^a	+
	GIII-31	+	+	+	+
20	GIII-32	+	+	+	+
	GIII-33	+	+	+	+
	GIII-34	+	+	+	+
	GIII-35	+	+	+	+
	GIII-36	+	+	+	+
25	++ ^a = los datos se informaron como > 3,00 µM				

Los datos que se proporcionan en la presente solicitud demuestran que los compuestos de la invención y la descripción demuestran actividad *in vitro*, y pueden ser útiles *in vivo* en el tratamiento de la fibrosis quística.

30 Los beneficios adicionales de la invención de los solicitantes serán evidentes para un experto en la técnica al leer esta solicitud de patente.

Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos. Para los expertos en la técnica serán evidentes varios cambios y modificaciones de las modalidades.

REIVINDICACIONES

1. 1-(5-etil-2-[[*(2R)*-1-metoxipropan-2-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilquinolina-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma.
2. El compuesto de la reivindicación 1 que es 1-(5-etil-2-1[*(2R)*-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropano-1-carboxamida.