MODULADORES DE LA PROTEÍNA REGULADORA DE CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad a la solicitud provisional estadounidense N.° 62/558.430, presentada el 14 de septiembre de 2017, y la solicitud provisional estadounidense N.° 62/608.846, presentada el 21 de diciembre de 2017, las cuales se incorporan en la presente por referencia para todos los fines.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo técnico

[0002] La invención se refiere a compuestos de piridina sustituida que son moduladores de la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas y moduladas por CFTR. La invención también se refiere a composiciones que contienen compuestos de la invención, procesos para su preparación y métodos de tratamiento que las usan.

Descripción de tecnología relacionada

[0003] La fibrosis quística (CF) es causada por un defecto en los genes que inducen mutaciones en CFTR. La fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más común en seres humanos y afecta a ~ 0,04 % de los individuos caucásicos, por ejemplo, en los Estados Unidos, alrededor de uno de cada 2.500 bebés se ve afectado, y hasta 10 millones de personas portan una sola copia del gen defectuoso sin efectos adversos aparentes; además, los sujetos que tienen una sola copia del gen exhiben 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 CF dentro de la población.

[0004] En contraste, los individuos con dos copias del gen asociado a la CF padecen los efectos debilitantes y mortales de la CF, inclusive infecciones pulmonares crónicas. En pacientes con fibrosis quística, las mutaciones en el CFTR epitelial respiratorio endógeno no confieren permeabilidad al cloruro y bicarbonato a las células epiteliales en tejidos pulmonares y otros tejidos, lo que conduce a una reducción de la secreción de aniones apicales y alteraciones del transporte de iones y fluidos. Esta disminución del transporte de aniones provoca una mayor acumulación de moco y agentes patógenos en el pulmón, lo que desencadena infecciones microbianas que finalmente

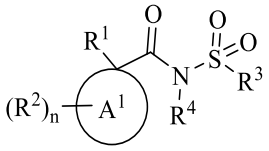
causan la muerte en pacientes con CF. Más allá de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF también padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que provocan la muerte si no se tratan. Además, las mujeres con fibrosis quística padecen una disminución de la fertilidad, mientras que los hombres con fibrosis quística son infértiles.

[0005] Además de la fibrosis quística, la modulación de la actividad del CFTR puede ser beneficiosa para otras enfermedades no causadas directamente por mutaciones en el CFTR, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad del ojo seco y el síndrome de Sjögren.

[0006] Existe una necesidad de novedosos compuestos capaces de modular CFTR. En particular, la presente invención divulga compuestos que pueden actuar como moduladores de CFTR para el tratamiento de la fibrosis quística. La presente invención también proporciona métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de la fibrosis quística mediante la administración de los compuestos de la invención.

SÍNTESIS

[0007] En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula (I), y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,



(I),

en donde

A^1 se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_7 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquenilo y heterociclilo de 4-7 miembros;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I;

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 e I;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I;

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

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo; en donde cada R^8 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

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

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

independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, F, Cl, Br e I;

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

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

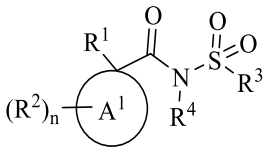
R^{14}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14}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

con la condición de que el compuesto no sea 1-(3,4-dimetilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida.

[0008] En los siguientes párrafos se describen estos y otros objetos de la invención. No debe interpretarse que estos objetos reducen el alcance de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0009] En la presente se describen compuestos de la Fórmula (I),



(I),

en donde A^1, R^1, R^2, R^3, R^4 y n se definen anteriormente en la Síntesis y más adelante en la Descripción detallada de la invención. Además, también se incluyen composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos mediante el uso de tales compuestos y composiciones.

[00010] Los compuestos incluidos en la presente pueden contener una o más variables que aparecen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

Definiciones

[00011] Se observa que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones previstas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye un único compuesto, así como uno o más de este compuesto o de diferentes compuestos, la referencia a "un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un único portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, así como uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y similares.

[00012] Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones tienen el significado indicado:

[00013] El término "alquenilo", como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. El término "C_2-C_6 alquenilo" significa un grupo alquenilo que contiene 2-6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de C_2-C_6 alquenilo incluyen buta-1,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

[00014] El término "C_1-C_6 alcoxi", como se usa en la presente, significa un grupo C_1-C_6 alquilo, como se define en la presente, agregado a la porción molecular parental

a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos no limitativos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *ter*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

[00015] El término "alquilo", como se usa en la presente, significa un radical de cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada. En algunos casos, la cantidad de átomos de carbono en una porción alquilo se indica mediante el prefijo "C_x-C_y", en donde x es la cantidad mínima e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, "C_1-C_6 alquilo" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y "C_1-C_4 alquilo" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y "C_1-C_3 alquilo" significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *ter*-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", "C_1-C_6 alquilo", "C_1-C_4 alquilo" y "C_1-C_3 alquilo" usados en la presente no están sustituidos, a menos que se indique lo contrario.

[00016] El término "alquileno" o "alquilenilo" significa un radical divalente derivado de una cadena de hidrocarburos saturada lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (C_1-C_6 alquilenilo) o de 1 a 4 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono (C_1-C_3 alquilenilo) o de 2 a 6 átomos de carbono (C_2-C_6 alquilenilo). Los ejemplos de C_1-C_6 alquilenilo incluyen, entre otros, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

[00017] El término "C_2-C_6 alquinilo", como se usa en la presente, significan un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de C_2-C_6 alquinilo incluyen, entre otros, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

[00018] El término "C_3-C_{11} cicloalquilo", como se usa en la presente, significa un radical del anillo de hidrocarburo que contiene 3-11 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. El grupo C_3-C_{11} cicloalquilo puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (bicíclico o policíclico). Los grupos cicloalquilo monocíclicos contienen típicamente de 3 a 8 átomos del anillo de carbono (C_3-C_8 cicloalquilo monocíclico) e incluso más típicamente 3-7 átomos del anillo de carbono (C_3-C_7 cicloalquilo monocíclico). 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 formas de realización, los grupos cicloalquilo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos cicloalquilo policíclicos y bicíclicos pueden estar en una orientación en puente, fusionada o espiro, o combinaciones de estas. En un cicloalquilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos de un cicloalquilo espirocíclico incluyen espiro[2.5]octanilo y espiro[4.5]decanilo. En un cicloalquilo en puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de cicloalquilos en puente incluyen, entre otros, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, y biciclo[4.2.1]nonilo, triciclo[3.3.1.$0^{3,7}$]nonilo (octahidro-2,5-metanopentalenilo o noradamantilo), triciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decilo (adamantilo), y triciclo[4.3.1.$1^{3,8}$]undecilo (homoadamantilo). En un cicloalquilo de anillo fusionado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de cicloalquilo de anillo fusionado incluyen, entre otros, decalina (decahidronaftilo), biciclo[3.1.0]hexanilo, y biciclo[2.2.0]octilo.

[00019] El término "C_3-C_7 cicloalquilo", como se usa en la presente, significa un radical del anillo de hidrocarburo que contiene 3-7 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. El grupo C_3-C_7 cicloalquilo puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos anillos (bicíclico).

[00020] El término "C_4-C_{11} cicloalquenilo", como se usa en la presente, significa un radical del anillo de hidrocarburo no aromático que contiene 4-11 átomos de carbono, cero heteroátomos y uno o más enlaces dobles. El grupo C_4-C_{11} cicloalquenilo puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (bicíclico o policíclico). Los ejemplos de cicloalquenilo monocíclico incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. Los ejemplos de cicloalquenilo bicíclico incluyen biciclo[2.2.1]hept-2-enilo.

[00021] La expresión "C_4-C_8 cicloalquenilo monocíclico", como se usa en la presente, significa ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptadienilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo.

[00022] La expresión “C_4-C_7 cicloalquenilo monocíclico”, como se usa en la presente, significa ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y cicloheptilo.

[00023] El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente, significa Cl, Br, I y F.

[00024] El término "haloalquilo", como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "C_1-C_6 haloalquilo" significa un grupo C_1-C_6 alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. El término "C_1-C_3 haloalquilo" significa un grupo C_1-C_3 alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno están reemplazados por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, entre otros, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo y trifluoropropilo.

[00025] El término "heterociclilo de 4 a 12 miembros", como se usa en la presente, significa un radical del anillo de hidrocarburo de 4-12 átomos del anillo de carbono en donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de heterociclo de 4-12 miembros puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (bicíclico o policíclico). En ciertas formas de realización, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros en donde al menos un átomo del anillo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. En ciertas formas de realización, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de 4-7 miembros en donde al menos un átomo del anillo de carbono está reemplazado por un heteroátomo. Un heterociclo monocíclico de cuatro miembros no contiene enlaces dobles o contiene un enlace doble, y un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. Un heterociclo monocíclico de cinco miembros no contiene enlaces dobles o contiene un enlace doble 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 los 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 limitativos de grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Un heterociclo

monocíclico de seis miembros no contiene enlaces dobles o contiene uno o dos enlaces dobles 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 los 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, tioxanilo y tritianilo. Los heterociclos monocíclicos de siete y ocho miembros no contienen enlaces dobles o contienen uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen, entre otros, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, 1,4-diazepanilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, 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 heterociclo policíclicos contienen dos o más anillos, y los heterociclos bicíclicos contienen dos anillos. En ciertas formas de realización, los grupos heterociclo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos heterociclo policíclicos y bicíclicos pueden estar en una orientación en puente, fusionada o espiro, o combinaciones de estas. En un heterociclo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos no limitativos del heterociclo espirocíclico incluyen 6-oxaspiro[2.5]octanilo, 2-azaspiro[3.3]heptilo, 5-azaspiro[2.4]heptilo, 5-azaspiro[2.5]octilo, 2-azaspiro[3.5]nonilo, 2-azaspiro[3.4]octilo, 3-azaspiro[5.5]undecilo, 5-azaspiro[3.4]octilo, 2-oxaspiro[3.3]heptilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptilo, 6-oxa-2-azaspiro[3.4]octilo, 6-azaspiro[3.4]octilo, 7-azaspiro[3.5]nonilo, 8-azaspiro[4.5]decilo, 1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonilo, 1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonilo, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decilo, 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decilo, 1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecilo, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonilo, 5-oxa-2-azaspiro[3.5]nonilo, 6-oxa-2-azaspiro[3.5]nonilo, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonilo, 8-oxa-2-azaspiro[4.5]decilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decilo, 1,3,8-triazaspiro[4.5]decilo. En un heterociclo de anillo fusionado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos fusionados son un heterociclo monocíclico de 4-6

miembros fusionado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un C_3-C_6 cicloalquilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un C_4-C_7 cicloalquenilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos fusionados incluyen, entre otros, 1,2-dihidroftalazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*]tienilo, hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furanilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, indolinilo, decahidropirrolo[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, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo, hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-3a(1*H*)-ilo, hexahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazinilo, octahidropirrolo[3,4-*b*][1,4]oxazinilo, octahidroimidazo[1,5-*a*]pirazinilo, octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo y octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo. En un heterociclo en puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de tales heterociclos en puente incluyen, entre otros, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptanilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo (que incluye 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octilo, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-admantano (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 de heterociclo pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotienilo, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo) y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos no limitativos del heterociclo policíclico incluyen 6,7-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]benzofuranilo.

[00026] La expresión "heterociclilo de 4-7 miembros", como se usa en la presente, significa un radical del anillo de hidrocarburo de 4-7 átomos del anillo de carbono, en donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S.

[00027] La expresión "heteroarilo de 5-11 miembros", como se usa en la presente, 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 enlaces dobles. El anillo de cinco miembros puede contener un

heteroátomo seleccionado de O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros incluyen, entre otros, 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 fusionado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un C_3-C_6 cicloalquilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico fusionado con C_4-C_7 cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, entre otros, 4*H*-furo[3,2-*b*]pirrolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, ftalazinilo, 2,6-dihidropirrolo[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-5H-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 de heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado y puede estar opcionalmente alquilado.

[00028] La expresión "arilo de 6-10 miembros", como se usa en la presente, significa un radical del anillo de hidrocarburo que contiene 6-10 átomos de carbono, cero heteroátomos y uno o más anillos aromáticos. El grupo arilo de 6-10 miembros puede ser un solo anillo (monocíclico) o tener dos anillos (bicíclico). El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado con un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado con un cicloalquenilo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos arilo de 6-10 miembros incluyen, entre otros, fenilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, dihidroindenilo (indanilo), naftilo y similares.

[00029] Los arilos, los cicloalquilos, los cicloalquenilos, los heterociclos y los heteroarilos, incluso los anillos de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique lo contrario; y están unidos a la porción molecular parental a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillo.

[00030] El término "heteroátomo", como se usa en la presente, significa nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00031] El término "oxo", como se usa en la presente, significa un grupo =O.

[00032] El término "radioetiqueta" significa un compuesto de la invención en el que al menos uno de los átomos es un átomo radioactivo o un isótopo radioactivo, en donde el átomo o isótopo radioactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de tales átomos radioactivos incluyen, entre otros, ^{3}H (tritio), ^{14}C, ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I y ^{125}I.

[00033] Una porción se describe como "sustituida" cuando un radical no hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible de la porción. De este modo, por ejemplo, una porción heterociclo sustituida es una porción heterociclo en la que al menos un radical no hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en una porción, cada radical no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario).

[00034] Si una porción se describe como "opcionalmente sustituida", la porción puede estar (1) no sustituida o (2) sustituida. Si una porción se describe como opcionalmente sustituida con hasta una cantidad particular de radicales no hidrógeno, esa porción puede estar (1) no sustituida; o (2) sustituida por hasta esa cantidad particular de radicales no hidrógeno o por hasta la cantidad máxima de posiciones sustituibles en la porción, la que sea menor. De este modo, por ejemplo, si una porción se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido por hasta solamente tantos radicales no hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical no hidrógeno. Para mayor ilustración, si un nitrógeno amino se describe como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, entonces un nitrógeno amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, mientras que un nitrógeno amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta 1 solo radical no hidrógeno.

[00035] Las expresiones "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas relacionados.

[00036] Las expresiones "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas relacionados o impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Como se usan en la

presente, "prevenir", "que previene" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas relacionados y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno.

[00037] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, 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 una población de sujetos.

[00038] El término "sujeto" se define en la presente para referirse a un ser humano o paciente. Los términos "ser humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en la presente.

[00039] Como se usa en la presente, "mutaciones de clase I" se refiere a mutaciones que interfieren con la síntesis de proteínas. Dan como resultado la introducción de una señal prematura de terminación de la traducción (codón de detención) en el mARN. Las proteínas CFTR truncadas son inestables y se degradan rápidamente, por lo que el efecto neto es que no hay proteínas en la membrana apical. En particular, mutaciones de clase I se refiere a la mutación p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489+1G>T (621+1G>T) o c.579+1G>T (711+1G>T). Más particularmente, mutaciones de clase I se refiere a las mutaciones G542X o W1282X.

[00040] Como se usa en la presente, "mutaciones de clase II" se refiere a mutaciones que afectan la maduración de proteínas. Esto conduce a la producción de una proteína CFTR que no se puede plegar y/o enviar correctamente a su sitio de función en la membrana apical. En particular, mutaciones de clase II se refiere a las mutaciones p.Phe508del (F508del), p.Ile507del o p.Asn1303Lys (N1303K). Más particularmente, mutaciones de clase II se refiere a las mutaciones F508del o N1303K.

[00041] Como se usa en la presente, "mutaciones de clase III" se refiere a mutaciones que alteran la regulación del canal de CFTR. La proteína CFTR mutada se envía adecuadamente a la membrana plasmática y se ubica adecuadamente en esta, pero no puede activarse o no puede funcionar como un canal de cloruro. En particular, mutaciones de clase III se refiere a las mutaciones p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G, G1349D, S1251N, G178R, S549N. Más particularmente, mutaciones de clase III se refiere a las mutaciones G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R o S549N.

[00042] Como se usa en la presente, "mutaciones de clase IV" se refiere a mutaciones que afectan la conductancia de cloruro. La proteína CFTR se envía

correctamente a la membrana celular, pero genera un flujo reducido de cloruro o un "defecto de regulación" (la mayoría son mutaciones contrasentido ubicadas dentro del dominio que abarca la membrana). En particular, mutaciones de clase IV se refiere a las mutaciones p.Arg117His (R117H), R347P o p.Arg334Trp (R334W).

[00043] Como se usa en la presente, "mutaciones de clase V" se refiere a mutaciones que reducen el nivel de CFTR que funciona normalmente en la membrana apical o que dan como resultado un "defecto de conductancia" (por ejemplo, mutaciones de empalme parcialmente anormales o mutaciones contrasentido de envío ineficaces). En particular, mutaciones de clase V se refiere a mutaciones c.1210-12T[5] (alelo 5T), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC>T).

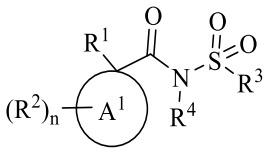
[00044] Como se usa en la presente, "mutaciones de clase VI" se refiere a mutaciones que disminuyen la estabilidad del CFTR que está presente o que afectan la regulación de otros canales, lo que da como resultado una inestabilidad inherente de la proteína CFTR. En efecto, aunque funcional, la proteína CFTR es inestable en la superficie celular y la maquinaria celular la degrada y elimina rápidamente. En particular, mutaciones de clase VI se refiere a las mutaciones F508del, 120del23, N287Y, 4326dellTC o 4279insA rescatadas. Más particularmente, mutaciones de clase VI se refiere a mutaciones F508del rescatadas.

Compuestos

[00045] Los compuestos de la invención tienen la Fórmula general (I) como se describió anteriormente.

[00046] 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 formas de realización definidas anteriormente o más adelante en la presente.

[00047] Ciertas formas de realización se refieren a compuestos de la Fórmula (I),



(I),

en donde

A^1 se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_7 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquenilo y heterociclilo de 4-7 miembros;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros,

heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I;

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 e I;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I;

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

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo; en donde cada R^8 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

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

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11}

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

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

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

R^{14}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros,

OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I;

con la condición de que el compuesto no sea 1-(3,4-dimetilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida.

[00048] En una forma de realización de la Fórmula (I), A^1 se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_7 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquenilo y heterociclilo de 4-7 miembros. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es C_3-C_7 cicloalquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es C_4-C_7 cicloalquenilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es heterociclilo de 4-7 miembros. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es ciclopropilo o ciclobutilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es ciclopropilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es ciclobutilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es ciclopentilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es tetrahidropiranilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A^1 es piperidinilo.

[00049] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), 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 los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^1 es arilo de 6-10 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^1 es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^1 heteroarilo de 5-11 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^1 es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 heterociclilo de 4-12 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^1 es fenilo; en donde el R^1 fenilo está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^1 se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo, y benzo[*d*][1,3]dioxolilo; en donde los R^1 pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[*d*][1,3]dioxolilo están sustituidos 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.

[00050] En una forma de realización de la Fórmula (I), 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), n es 1; y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y $C(O)OR^8$. En otra forma de realización de la Fórmula (I), n es 0. En otra forma de realización de la Fórmula (I), n es 1; y R^2 es independientemente R^8. En otra forma de realización de la Fórmula (I), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$. En otra forma de realización de la Fórmula (I), n es 1; y R^2 es independientemente R^8; y R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$; y R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo.

[00051] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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.

[00052] En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es C_1-C_6 alquilo; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es arilo de 6-10 miembros; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^3 heteroarilo de 5-11 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es C_3-C_{11} cicloalquilo; en donde el R^3 C_3-C_{11} cicloalquilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es fenilo; en donde el R^3 fenilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es naftilo; en donde el R^3 naftilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es quinolinilo; en donde el R^3 quinolinilo está opcionalmente sustituido 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

forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es tetrahidroquinolinilo; en donde el R^3 tetrahidroquinolinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es indazolilo; en donde el R^3 indazolilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es pirazolo[1,5-*a*]piridinilo; en donde el R^3 pirazolo[1,5-*a*]piridinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es indolilo; en donde el R^3 indolilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (I), R^3 es benzoimidazolilo; en donde el R^3 benzoimidazolilo está opcionalmente sustituido 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.

[00053] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo; en donde el R^4 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR^{10}, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^4 es hidrógeno. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^4 es C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^4 es CH_3.

[00054] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo

de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_3-C_{11} cicloalquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH y F; en donde cada R^7 C_3-C_{11} cicloalquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11}, OR^{11}, NHR^{11}, y $C(O)OR^{11}$.

[00055] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^9, en cada caso, 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 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^9, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} y F. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^9, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo no está sustituido.

[00056] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^{10}, en cada caso, es independientemente C_1-C_4 alquilo.

[00057] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4-12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R^{11} C_1-C_6 alquilo y C_1-C_6 alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^{11} arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^{11}, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^{11} C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alcoxi.

[00058] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

[00059] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{13} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^{13} arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y

heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R^{13}, en cada caso, es arilo de C_6-C_{10} miembros.

[00060] En una forma de realización de la Fórmula (I), R^{14}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I.

[00061] En una forma de realización de la Fórmula (I),

A^1 se selecciona del grupo que consiste en C_3-C_7 cicloalquilo y heterociclilo de 4-7 miembros;

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 los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y $C(O)OR^8$;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH y F; en donde cada R^7 heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11}, OR^{11}, NHR^{11}, y $C(O)OR^{11}$;

R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con un oxo;

R^{11}, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada alquilo R^{11} C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un C_1-C_6 alcoxi; y

R^{13}, en cada caso, es independientemente arilo de C_6-C_{10} miembros;

con la condición de que el compuesto no sea 1-(3,4-dimetilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida.

[00062] Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) incluyen, entre otros:

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-

1-carboxamida;

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

metil 1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilato;

metil 4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato;

metil 4-metoxi-3-{1-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(metoximetil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-

1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)quinolin-5-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-

carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]bencen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

bencil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(ciclopropansulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolan-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-ciano-5-fluorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilato;

N-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

metil 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato;

metil 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato;

ácido 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico;

ácido 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico;

bencil 4-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-

carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

ter-butil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida;

1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(quinolin-5-sulfonil)piperidin-4-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(3-^{2}H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-[2-(dimetilamino)quinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-

1-carboxamida;

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-

5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(naftalen-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

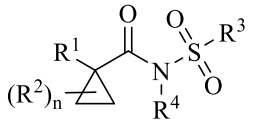
1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00063] Ciertas formas de realización pertenecen a compuestos de la Fórmula (II),



Fórmula (II),

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

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 e I;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I;

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

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo; en donde cada R^8 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

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

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

alcoxi, F, Cl, Br e I;

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

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

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

[00064] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I. En otra forma

de realización 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 los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^1 es arilo de 6-10 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^1 es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^1 heteroarilo de 5-11 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^1 es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 heterociclilo de 4-12 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^1 es fenilo; en donde el R^1 fenilo está sustituido 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 forma de realización 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 los R^1 pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[*d*][1,3]dioxolilo están sustituidos 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.

[00065] En una forma de realización 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 e I. En otra forma de realización 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 forma de realización de la Fórmula (II), n es 0. En otra forma de realización de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente R^8. En otra forma de realización de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$. En otra forma de realización de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente R^8; y R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (II), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$; y R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo.

[00066] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^3 se selecciona del

grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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.

[00067] En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es C_1-C_6 alquilo; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es arilo de 6-10 miembros; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^3 heteroarilo de 5-11 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es C_3-C_{11} cicloalquilo; en donde el R^3 C_3-C_{11} cicloalquilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde

el R^3 heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es fenilo; en donde el R^3 fenilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es naftilo; en donde el R^3 naftilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es quinolinilo; en donde el R^3 quinolinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es tetrahidroquinolinilo; en donde el R^3 tetrahidroquinolinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es indazolilo; en donde el R^3 indazolilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es pirazolo[1,5-*a*]piridinilo; en donde el R^3 pirazolo[1,5-*a*]piridinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es indolilo; en donde el R^3 indolilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (II), R^3 es benzoimidazolilo; en donde el R^3 benzoimidazolilo está opcionalmente sustituido 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.

[00068] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^4 se selecciona del

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

[00069] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_3-C_{11} cicloalquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH y F; en donde cada R^7 C_3-C_{11} cicloalquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11}, OR^{11}, NHR^{11}, y $C(O)OR^{11}$.

[00070] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^9, en cada caso, 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 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^9, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} y F. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^9, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo no está sustituido.

[00071] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^{10}, en cada caso, es independientemente C_1-C_4 alquilo.

[00072] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4-12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R^{11} C_1-C_6 alquilo y C_1-C_6 alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^{11} arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^{11}, en cada caso, es

independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^{11} C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alcoxi.

[00073] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

[00074] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{13} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^{13} arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (II), R^{13}, en cada caso, es arilo de C_6-C_{10} miembros.

[00075] En una forma de realización de la Fórmula (II), R^{14}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I;

[00076] En una forma de realización 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 los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y

$C(O)OR^8$;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH y F; en donde cada R^7 heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11}, OR^{11}, NHR^{11}, y $C(O)OR^{11}$;

R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con un oxo;

R^{11}, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada alquilo R^{11} C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un C_1-C_6 alcoxi; y

R^{13}, en cada caso, es independientemente arilo de C_6-C_{10} miembros.

[00077] Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (II) incluyen, entre otros:

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

metil 1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilato;

metil 4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato;

metil 4-metoxi-3-{1-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(metoximetil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-

1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)quinolin-5-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxiquinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]bencen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

bencil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(ciclopropansulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolan-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-ciano-5-fluorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilato;

N-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

metil 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato;

metil 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato;

ácido 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico;

ácido 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico;

bencil 4-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

ter-butil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamida; 1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(3-^{2}H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-[2-(dimetilamino)quinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(naftalen-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-

carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;6y

1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

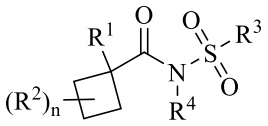
1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00078] Ciertas formas de realización se refieren a compuestos de la Fórmula (III),



(III),

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, 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 e I;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo; en

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

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^8, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo; en donde cada R^8 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y

heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I;

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

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

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

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

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

[00079] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 e I. En otra forma de realización 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 los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^1 es arilo de 6-10 miembros; en donde el R^1 arilo de 6-10 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^1 es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^1 heteroarilo de 5-11 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^1 es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^1 heterociclilo de 4-12 miembros está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^1 es fenilo; en donde el R^1 fenilo está sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^1 se selecciona del grupo que consiste en pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo, y benzo[*d*][1,3]dioxolilo; en donde los R^1 pirazolilo, piridinilo, quinolinilo, pirimidinilo y benzo[*d*][1,3]dioxolilo están sustituidos 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.

[00080] En una forma de realización de la Fórmula (III), 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), n es 1; y R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y $C(O)OR^8$. En otra forma de realización de la Fórmula (III), n es 0. En otra forma de realización de la Fórmula (III), n es 1; y R^2 es independientemente R^8. En otra forma de realización de la Fórmula (III), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$. En otra forma de realización de la Fórmula (III), n es 1; y R^2 es independientemente R^8; y R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (III), n es 1; y R^2 es independientemente $C(O)OR^8$; y R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo.

[00081] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde los R^3 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, fenilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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.

[00082] En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es C_1-C_6 alquilo; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es arilo de 6-10 miembros; en donde el R^3 arilo de 6-10 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es heteroarilo de 5-11 miembros; en donde el R^3 heteroarilo de 5-11 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es C_3-C_{11} cicloalquilo; en donde el R^3 C_3-C_{11} cicloalquilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es fenilo; en donde el R^3 fenilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es naftilo; en donde el R^3 naftilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es quinolinilo; en donde el R^3 quinolinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es tetrahidroquinolinilo; en donde el R^3 tetrahidroquinolinilo está opcionalmente sustituido 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

forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es indazolilo; en donde el R^3 indazolilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es pirazolo[1,5-*a*]piridinilo; en donde el R^3 pirazolo[1,5-*a*]piridinilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es indolilo; en donde el R^3 indolilo está opcionalmente sustituido 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 forma de realización de la Fórmula (III), R^3 es benzoimidazolilo; en donde el R^3 benzoimidazolilo está opcionalmente sustituido 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.

[00083] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo; en donde el R^4 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OR^{10}, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^4 es hidrógeno. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^4 es C_1-C_6 alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^4 es CH_3.

[00084] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^7 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_3-C_{11} cicloalquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH y F; en donde cada R^7 C_3-C_{11} cicloalquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11}, OR^{11}, NHR^{11}, y $C(O)OR^{11}$.

[00085] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido 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 e I; en donde cada R^9 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido 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 e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^9, en cada caso, 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 está opcionalmente sustituido con uno o más oxo. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^9, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{13} y F. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^9, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo no está sustituido.

[00086] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^{10}, en cada caso, es independientemente C_1-C_4 alquilo.

[00087] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4-12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros; en donde cada R^{11} C_1-C_6 alquilo y C_1-C_6 alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^{11} arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^{11}, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada R^{11} C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con C_1-C_6 alcoxi.

[00088] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, arilo de C_6-C_{10} miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 12 miembros, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.

[00089] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{13} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I; en donde cada R^{13} arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo y heterociclilo de 4-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I. En otra forma de realización de la Fórmula (III), R^{13}, en cada caso, es arilo de C_6-C_{10}

miembros.

[00090] En una forma de realización de la Fórmula (III), R^{14}, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, arilo de C_6-C_{10} miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, C_4-C_{11} cicloalquenilo, y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^{14} C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, y C_2-C_6 alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 4-12 miembros, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br e I.

[00091] En una forma de realización 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 los R^1 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, y heterociclilo de 4-12 miembros están sustituidos 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;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^8 y $C(O)OR^8$;

n es 0 o 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde el R^3 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo, F y Cl; en donde los R^3 arilo de 6-10 miembros, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo, y heterociclilo de 4-12 miembros están opcionalmente sustituidos 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;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_6 alquilo;

R^7, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^7 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_7 cicloalquilo, OH y F; en donde cada R^7 heteroarilo de 5-11 miembros, C_3-C_{11} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{11}, OR^{11}, NHR^{11}, y $C(O)OR^{11}$;

R^8 es independientemente C_1-C_6 alquilo;

R^9, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, heteroarilo de 5-11 miembros y heterociclilo de 4-12 miembros; en donde cada R^9 C_1-C_6 alquilo está opcionalmente sustituido 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 está opcionalmente sustituido con un oxo;

R^{11}, en cada caso, es independientemente C_1-C_6 alquilo; en donde cada alquilo R^{11} C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un C_1-C_6 alcoxi; y

R^{13}, en cada caso, es independientemente arilo de C_6-C_{10} miembros.

[00092] Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (III) incluyen, entre otros:

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00093] Una forma de realización se refiere a:

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

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

carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

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

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-

1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(quinolin-5-sulfonil)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutan-1-carboxamida;

1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-

1-carboxamida;

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

metil 1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilato;

metil 4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato;

metil 4-metoxi-3-{1-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(metoximetil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

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

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)quinolin-5-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-cianobencen-1-sulfonil)-4-(3-fluorofenil)oxan-4-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilato;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]bencen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

bencil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

N-(2-clorobencen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(ciclopropansulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(2-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(2-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolan-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-ciano-5-fluorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-cloro-5-nitrobencen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(5-hidroxinaftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-[5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(bencensulfonil)-2,2-dimetil-1-fenilciclopropan-1-carboxamida;

metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilato;

N-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

metil 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato;

metil 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato;

ácido 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico;

ácido 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico;

bencil 4-{[1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

bencil 4-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

N-(bencensulfonil)-1-(3-bromofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-[2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(3,4-dimetilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida;

ter-butil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato;

4-(3-metoxifenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)oxan-4-carboxamida;

N-(2-metilbencen-1-sulfonil)-4-(3-metilfenil)oxan-4-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(5-metilpiridin-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxifenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-clorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

ter-butil 4-(4-fluorofenil)-4-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato;

1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida;

1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-bromofenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-bromofenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(quinolin-5-sulfonil)piperidin-4-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-metilfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamida;

4-(3-metoxifenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamida;

4-(3-metilfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamida;

1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(3-^{2}H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-[2-(dimetilamino)quinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(pirrolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-

1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-

carboxamida;

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(naftalen-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(2-metilquinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida;

1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00094] Se han analizado anteriormente diversas formas de realización de A^1, R^1, R^2, R^3, R^4 y n. Estas formas de realización pueden combinarse para formar diversas formas de realización de la invención. Todas las formas de realización de los presentes compuestos, formadas al combinar las formas de realización sustituyentes analizadas anteriormente, están dentro del alcance de la invención del Solicitante.

[00095] Los compuestos de la invención se denominaron mediante el algoritmo de denominación Name 2016.1.1 (versión de archivo N30E41, Build 86668, 25 de mayo de 2016) o Name 2017.2.1 (versión de archivo N40E41, Build 96719, 06 de septiembre de 2017) de Advanced Chemical Development, Inc., o Struct=Name como parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076 o versión profesional 15.0.0.106.

[00096] Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "*R*" o "*S*" en función de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "*R*" y "*S*" utilizados en la presente son configuraciones tal como se definen en las Recomendaciones de IUPAC 1974 para la Sección E,

Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de estos, los cuales están específicamente incluidos dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse de manera sintética a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de métodos de resolución conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante 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", quinta edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

[00097] Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes en un anillo pueden unirse de manera tal que estén en el mismo lado del anillo (*cis*) entre sí, o en lados opuestos del anillo entre sí (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un isómero único o una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Se pueden preparar isómeros *cis* o *trans* individuales de los compuestos de la invención de manera sintética a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio mediante transformaciones orgánicas selectivas, o se los puede preparar en forma isomérica única mediante purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Tales métodos son conocidos por las personas del oficio de nivel medio y pueden incluir la separación de isómeros mediante recristalización o cromatografía.

[00098] Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la invención.

[00099] La presente divulgación incluye todos los compuestos de las Fórmulas (I), II y III etiquetados isotópicamente y aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de

isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tales como ^{36}Cl, flúor, tales como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tales como ^{32}P, y azufre, tales como ^{35}S. Ciertos compuestos de las Fórmulas (I), II y III etiquetados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios listos de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación 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 estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Por lo general, se pueden preparar compuestos de las Fórmulas (I), II y III etiquetados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en los Ejemplos adjuntos mediante el uso de reactivos etiquetados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo no etiquetado empleado anteriormente.

[000100] Por lo tanto, los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica, y mezclas de estas, y no debe limitarse simplemente a cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica utilizada en los dibujos de fórmulas.

[000101] Los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III) pueden usarse en forma de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La frase "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa aquellas sales que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y son proporcionales a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

[000102] Los compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III) pueden contener una

funcionalidad básica o ácida, o ambas, y pueden convertirse en una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuando se desee, mediante un ácido o base adecuado. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención.

[000103] La expresión "profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico" o "profármaco", como se usa en la presente, se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles. Tales derivados se convierten, por solvólisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Dentro del alcance de un buen juicio médico, los profármacos de los compuestos de la invención son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto.

[000104] La invención contempla compuestos de las Fórmulas (I), (II) y (III) formados mediante medios de síntesis o formados mediante biotransformación *in vivo* de un profármaco.

[000105] Los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas, incluso formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como agua y etanol, entre otros, son equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de la invención.

Composiciones farmacéuticas

[000106] Cuando se emplea como un producto farmacéutico, un compuesto de la invención se administra por lo general en forma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La frase "composición farmacéutica" se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario. La expresión "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico", como se usa en la presente, significa un agente de relleno, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar no tóxico, inerte sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo.

Métodos de uso

[000107] Los compuestos y composiciones que usan cualquier cantidad y cualquier vía de administración pueden administrarse a un sujeto para el tratamiento o

la prevención de la fibrosis quística, insuficiencia pancreática, síndrome de Sjögren (SS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COLD) o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD).

[000108] El término "administrar" se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto.

[000109] Los compuestos de la invención son útiles como moduladores de CFTR. Por lo tanto, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad o progresión de una enfermedad, trastorno o afección en la que esté implicada la hiperactividad o inactividad del CFTR. Por consiguiente, la invención proporciona 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 eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una forma de realización preferida de este como se estableció anteriormente, con o sin un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En particular, el método es para el tratamiento o la prevención de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

[000110] En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para su uso en medicina. En una forma de realización particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, para su uso en medicina. En una forma de realización particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

[000111] Una forma de realización se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la preparación de un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, el medicamento es para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

[000112] Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo

con la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la producción de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una forma de realización particular, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la producción de un medicamento para el tratamiento de la fibrosis quística. En una forma de realización más particular, la fibrosis quística es causada por una mutación de clase I, II, III, IV, V y/o VI.

[000113] En una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en moduladores de CFTR y amplificadores de CFTR. En otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y uno o más agentes terapéuticos adicionales en donde los agentes terapéuticos adicionales son moduladores de CFTR.

[000114] Los presentes compuestos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse como el único agente activo o pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, incluso otros compuestos o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos que demuestren la misma actividad terapéutica o una actividad terapéutica similar y que se consideren seguros y eficaces para tal administración combinada. Los presentes compuestos pueden administrarse conjuntamente a un sujeto. La expresión "administrarse conjuntamente" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos diferentes que se administran a un sujeto en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la administración conjunta 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.

[000115] Los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto

de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar una enfermedad mediada por CFTR, donde los ejemplos de los agentes terapéuticos incluyen, entre otros, antibióticos (por ejemplo, aminoglicósidos, colistina, aztreonam, ciprofloxacina y azitromicina), expectorantes (por ejemplo, solución salina hipertónica, acetilcisteína, dornasa alfa y denufosol), suplementos de enzimas pancreáticas (por ejemplo, pancreatina y pancrelipasa), inhibidores del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC), moduladores de CFTR (por ejemplo, potenciadores de CFTR, correctores de CFTR) y amplificadores de CFTR.

[000116] En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con uno o dos moduladores de CFTR y un amplificador de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un potenciador, uno o más correctores y un amplificador de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con uno o más moduladores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un modulador de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con dos moduladores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con tres moduladores de CFTR. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un potenciador y uno o más correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un potenciador y dos correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un potenciador. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con uno o más correctores. En una forma de realización, los compuestos de la

invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un corrector. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con dos correctores. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con uno o más correctores y un amplificador. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un corrector y un amplificador. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con dos correctores y un amplificador. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con un corrector. En una forma de realización, los compuestos de la invención o las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden administrarse conjuntamente con dos correctores.

[000117] Los ejemplos de potenciadores de CFTR incluyen, entre otros, Ivacaftor (VX-770), GLPG2451, GLPG1837, CTP-656, NVS-QBW251, FD1860293, PTI-808, *N*-(3-carbamoil-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-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida. También se divulgan ejemplos de potenciadores en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014/180562, WO2015018823, WO2016193812 y WO2017208115.

[000118] En una forma de realización, el potenciador puede seleccionarse del grupo que consiste en

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*ter*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-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*]piran-3-carboxamida;

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

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

2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-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*]piran-3-carboxamida;

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

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

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

N-(3-carbamoil-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-carbamoil-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*]piran-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-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-amida;

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

N-(3-carbamoil-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-butanoyl]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamida;

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

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

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

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

N-(3-carbamoil-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*]piran-3-carboxamida;

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

3-amino-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-

2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxiazetidin-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}piridin-2-carboxamida;

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

3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamida;

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

3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-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]piridin-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]piridin-2-carboxamida;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamida;

3-amino-*N*-(3-*ter*-butoxi-2-hidroxipropil)-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-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}piridin-2-carboxamida.

[000119] Los ejemplos no limitativos de 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}ciclopropancarboxamida (VX-661), VX-983,

GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG2851, GLPG3221, PTI-801, VX-152, VX-440, VX-659, VX-445, FDL169, FDL304, FD2052160 y FD2035659. También se divulgan ejemplos de correctores en las solicitudes estadounidenses 14/925649, 14/926727, 15/205512, 15/496094, 15/287922, 15/287911, 15/723896 y 15/726.075.

[000120] En una forma de realización, los correctores 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}ciclopropancarboxamida (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]ciclohexancarboxílico;

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]ciclohexancarboxílico;

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-metilciclopentancarboxílico;

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;

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]ciclohexancarboxílico;

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;

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;

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;

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;

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;

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*-(metansulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

N-(metansulfonil)-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etansulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-[2-(dimetilamino)etansulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(metansulfonil)-4-(1'-metil[4,4'-*b*ipiperidin]-1-il)-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(oxolan-3-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(morfolin-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-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*]piridin-6-carboxamida;

3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamida;

ácido 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico;

ácido 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxílico;

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]pirazin-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]piridin-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]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;

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-[(2*S*,4*S*)-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]ciclohexan-1-carboxílico;

etil *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-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]ciclohexan-1-carboxilato;

ácido *cis*-4-[(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]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*S*,4*S*)-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]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido 1-[(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]ciclopropan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-

benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(5*S*)-2,2-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-2*H*,5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(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]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(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]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(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]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido 4-{(2*R*,4*R*)-4-[2-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-metilpropanamido]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il}benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(4-bromofenil)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropan-1-carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-{[1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido 4-{(2*R*,4*R*)-4-[(1,5-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carbonil)amino]-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il}benzoico;

ácido 3-[(2*R*,4*R*)-4-{[(1*S*)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(1*S*)-1,5-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico;

ácido *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico; y

ácido 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropan-1-

carbonil]amino}-7-(difluorometoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxílico.

[000121] En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un amplificador de CFTR. Los amplificadores de CFTR mejoran el efecto de los moduladores de CFTR conocidos, tales como potenciadores y correctores. Los ejemplos de amplificadores de CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. También se divulgan ejemplos de amplificadores en las publicaciones de patentes internacionales N.°: WO2015138909 y WO2015138934.

[000122] En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un estabilizador de CFTR. Los estabilizadores de CFTR mejoran la estabilidad del CFTR corregido que se ha tratado con un corrector, corrector/potenciador u otras combinaciones de moduladores de CFTR. Un ejemplo de un estabilizador de CFTR es cavosonstat (N91115). También se divulgan ejemplos de estabilizadores en la publicación de patente internacional N.°: WO2012048181.

[000123] En una forma de realización, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC) ya sea directamente mediante el bloqueo del canal o indirectamente mediante la modulación de proteasas que conducen a un aumento de la actividad de ENaC (por ejemplo, serina proteasas, proteasas activadoras de canales). Los ejemplos de tales agentes incluyen camostato (un inhibidor de la proteasa similar a la tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolytic, amilorida y VX-371. Se pueden encontrar agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC), por ejemplo, en las publicaciones de patentes internacionales N.°: WO2009074575 y WO2013043720; y la patente estadounidense N.° US8999976.

[000124] En una forma de realización, el inhibidor de ENaC es VX-371.

[000125] En una forma de realización, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

[000126] Esta invención también se refiere a kits que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[000127] Esta invención también se refiere a métodos de uso de los compuestos, sales, composiciones y/o kits de la invención para, por ejemplo, modular la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y tratar una enfermedad tratable mediante la modulación de la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (incluso fibrosis quística, síndrome de Sjögren, insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias).

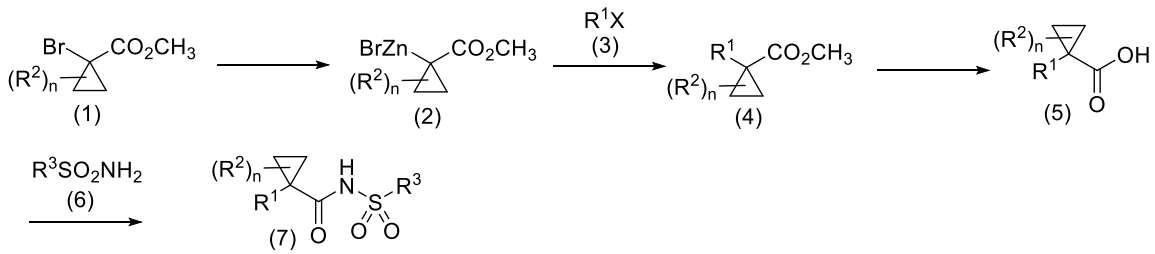
Síntesis general

[000128] Los compuestos de la presente divulgación pueden entenderse mejor en relación con los siguientes métodos y esquemas de síntesis que ilustran un medio por el cual se pueden preparar los compuestos.

[000129] Los compuestos de esta divulgación pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos de síntesis. Se muestran procedimientos representativos en los Esquemas 1-4, entre otros. En los Esquemas 1-4, las variables A^1, R^1, R^2, R^3, R^4 y n son como se describe en la Síntesis, o representan una porción que puede convertirse en uno de dichos grupos mediante transformaciones químicas conocidas por una persona del oficio de nivel medio.

Esquemas

Esquema 1



[000130] El Esquema 1 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula (7) a partir de compuestos de la Fórmula (1). Los compuestos de la Fórmula (1), en donde R^2 y n son como se describen 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 por lo general en nitrógeno a temperatura ambiente en un solvente tal como, entre otros, tetrahidrofurano, antes de aumentar hasta una temperatura elevada después de la adición.

[000131] Se pueden preparar compuestos de la Fórmula (4) al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (3) en donde R^1 es como se describe en la presente y X es I, Br, Cl o triflato, con compuestos de organozinc de la Fórmula (2) en condiciones de acoplamiento de Negishi conocidas por las personas del oficio de nivel medio y ampliamente disponibles en la literatura. La reacción requiere por lo general el uso de un catalizador de paladio o níquel y puede requerir el uso de un ligando. Los ejemplos de catalizadores incluyen, entre otros, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPentCl), tetrakis(trifenilfosfin)níquel(0), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), dicloruro de

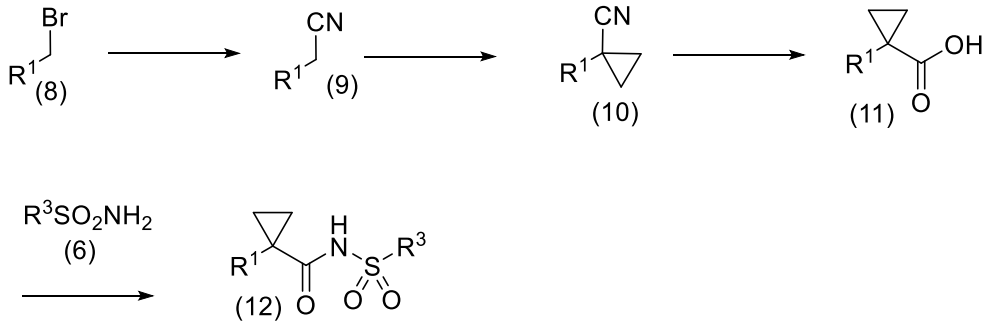
bis(trifenilfosfin)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) diclorometano, tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) y acetato de paladio(II). Los ejemplos de ligandos incluyen, entre otros, trifenilfosfina, 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), Chiraphos, y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno. La reacción puede realizarse en un solvente tal como, entre otros, agua, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, *N*,*N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o mezclas de estos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada, y opcionalmente en un horno de microondas.

[000132] Los ésteres de la Fórmula (4) pueden hidrolizarse en una solución de hidróxido acuoso para proporcionar compuestos de la Fórmula (5). La reacción se realiza por lo general en un solvente tal como, entre otros, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de estos, y puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

[000133] Los ácidos carboxílicos de la Fórmula (5) pueden acoplarse con sulfonamidas de la Fórmula (6), en donde R^3 es como se describe en la presente, para proporcionar compuestos de la Fórmula (7), que son representativos de compuestos de la Fórmula (I). Los ejemplos de condiciones que se sabe que generan compuestos de la Fórmula (7) a partir de una mezcla de un ácido carboxílico y una sulfonamida incluyen, entre otros, agregar un reactivo de acoplamiento tal como, entre otros, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida o 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, EDAC o EDCI) o la sal de clorhidrato correspondiente, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl), *N*-óxido de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilen]-*N*-metilmetaminaminio o hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N',N'*-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato(V) de 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (HBTU) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P®). Los reactivos de acoplamiento pueden agregarse como un sólido, una solución, o como el reactivo fijado a una resina de soporte sólido. Además de los reactivos de acoplamiento, los reactivos de acoplamiento auxiliar pueden facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento auxiliares que se usan con frecuencia en las reacciones de acoplamiento incluyen, entre otros, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

(HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base tal como, entre otras, trietilamina, *N*,*N*-diisopropiletilamina o piridina. La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en solventes tales como, entre otros, tetrahidrofurano, *N*,*N*-dimetilformamida, *N*,*N*-dimetilacetamida, dimetil sulfóxido, diclorometano y acetato de etilo. Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. El calentamiento puede realizarse de manera convencional o con irradiación de microondas.

Esquema 2



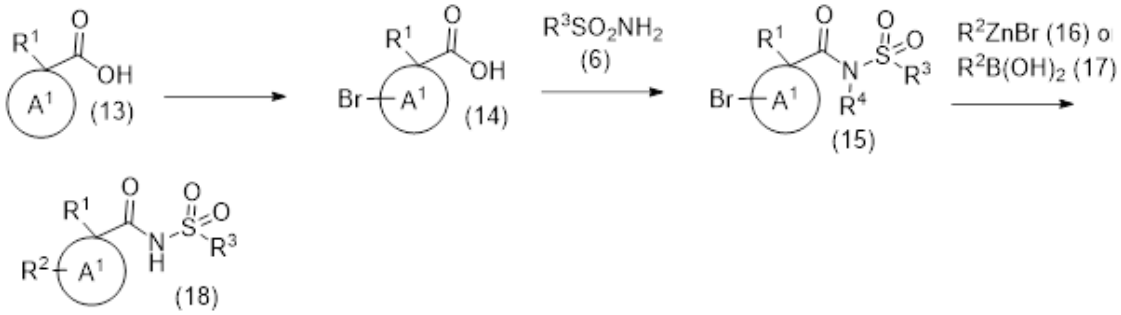
[000134] Como se muestra en el Esquema 2, se pueden preparar compuestos de la Fórmula (12) a partir de compuestos de la Fórmula (8). Los compuestos de la Fórmula (8), en donde R^1 es como se describe en la presente, pueden tratarse con una solución acuosa de cianuro de sodio para proporcionar compuestos de la Fórmula (9). La reacción se realiza por lo general a una temperatura elevada en un solvente tal como, entre otros, etanol.

[000135] Se pueden preparar compuestos de la Fórmula (10) al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (9) con una base fuerte tal como, entre otras, hidruro de sodio, seguido de 1,2-dibromoetano. La reacción se realiza por lo general a temperatura ambiente en un solvente, tal como, entre otros, *N*,*N*-dimetilformamida.

[000136] Los compuestos de la Fórmula (10) pueden tratarse con un ácido fuerte o una base fuerte tal como hidróxido de sodio o litio para proporcionar compuestos de la Fórmula (11). La reacción se realiza por lo general a una temperatura elevada en un solvente tal como, entre otros, etanol.

[000137] Los ácidos carboxílicos de la Fórmula (11) pueden acoplarse con 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 compuestos de la Fórmula (12), que son representativos de compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 3



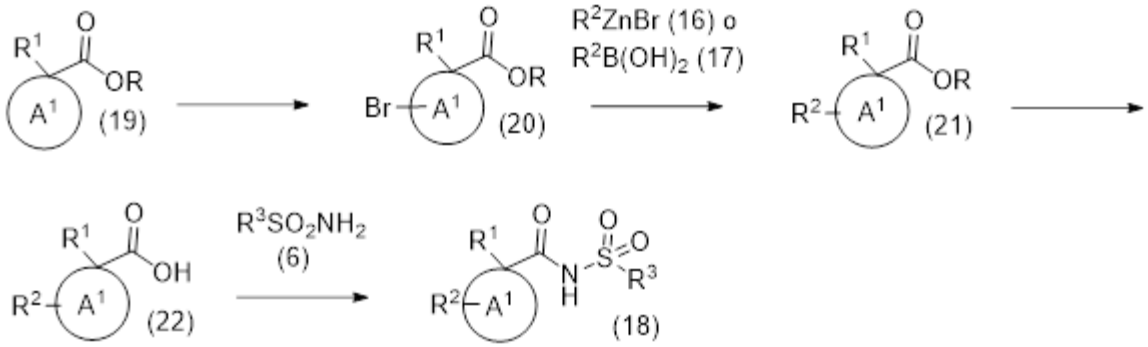
[000138] El Esquema 3 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula (18) a partir de compuestos de la Fórmula (13). Los compuestos de la Fórmula (13), en donde R^1 y A^1 son como se describen en la presente, pueden tratarse con *N*-bromosuccinimida para proporcionar los compuestos de la Fórmula (14). La reacción se realiza por lo general a temperatura ambiente en un solvente tal como, entre otros, diclorometano.

[000139] Los ácidos carboxílicos de la Fórmula (14) pueden acoplarse con 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 compuestos de la Fórmula (15).

[000140] Se pueden preparar compuestos de la Fórmula (18), que son representativos de compuestos de la Fórmula (I), al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (15) con compuestos de organozinc de la Fórmula (16), en donde R^2 es como se describe en la presente, en condiciones de acoplamiento de Negishi conocidas por las personas del oficio de nivel medio y ampliamente disponibles en la literatura. La reacción requiere por lo general el uso de un catalizador de paladio o níquel y puede requerir el uso de un ligando. Los ejemplos de catalizadores incluyen, entre otros, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPentCl), tetrakis(trifenilfosfin)níquel(0), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) diclorometano, tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) y acetato de paladio(II). Los ejemplos de ligandos incluyen, entre otros, 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-*ter*-butilfosfino)ferroceno. La reacción puede realizarse en un solvente tal como, entre otros, agua, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, *N*,*N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o mezclas de estos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada, y opcionalmente en un horno de microondas.

[000141] Alternativamente, se pueden preparar compuestos de la Fórmula (18) al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (15) con 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), en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por las personas del oficio de nivel medio y ampliamente disponibles en la literatura. La reacción requiere por lo general el uso de una base y un catalizador. Los ejemplos de bases incluyen, entre otros, carbonato de potasio, *t*-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Los ejemplos de catalizadores incluyen, entre otros, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) diclorometano, dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II), y tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0). La reacción puede realizarse en un solvente tal como, entre otros, agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares o mezclas de estos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada, y opcionalmente en un horno de microondas.

Esquema 4



[000142] 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, y R es un grupo alquilo, pueden tratarse con tribromuro de benciltrimetilamonio para proporcionar compuestos de la Fórmula (20). La reacción se realiza por lo general a temperatura ambiente en un solvente tal como, entre otros, tetrahidrofurano, metanol, agua o mezclas de estos.

[000143] Se pueden preparar compuestos de la Fórmula (21) al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (20) con compuestos de organozinc de la Fórmula (16), en donde R^2 es como se describe en la presente, en condiciones de acoplamiento de Negishi conocidas por las personas del oficio de nivel medio y ampliamente disponibles en la literatura. La reacción requiere por lo general el uso de un catalizador de paladio o níquel y puede requerir el uso de un ligando. Los ejemplos de

catalizadores incluyen, entre otros, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI-IPentCl), tetrakis(trifenilfosfin)níquel(0), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) diclorometano, tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) y acetato de paladio(II). Los ejemplos de ligandos incluyen, entre otros, 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-*ter*-butilfosfino)ferroceno. La reacción puede realizarse en un solvente tal como, entre otros, agua, dioxano, 1-metil-2-pirrolidinona, *N*,*N*-dimetilacetamida, 1,2-dimetoxietano, *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares, o mezclas de estos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada, y opcionalmente en un horno de microondas.

[000144] Alternativamente, se pueden preparar compuestos de la Fórmula (21) al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (20) con 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), en condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por las personas del oficio de nivel medio y ampliamente disponibles en la literatura. La reacción requiere por lo general el uso de una base y un catalizador. Los ejemplos de bases incluyen, entre otros, carbonato de potasio, *t*-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Los ejemplos de catalizadores incluyen, entre otros, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) diclorometano, dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II), y tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0). La reacción puede realizarse en un solvente tal como, entre otros, agua, dioxano, 1,2-dimetoxietano, *N*,*N*-dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares o mezclas de estos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o elevada, y opcionalmente en un horno de microondas.

[000145] Los ésteres de la Fórmula (21) pueden hidrolizarse en una solución de hidróxido acuoso para proporcionar compuestos de la Fórmula (22). La reacción se realiza por lo general en un solvente tal como, entre otros, metanol, tetrahidrofurano o mezclas de estos, y puede realizarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

[000146] Los ácidos carboxílicos de la Fórmula (22) pueden acoplarse con 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 compuestos de la Fórmula (18),

que son representativos de compuestos de la Fórmula (I).

Procedimientos de síntesis química

[000147] Lista de abreviaturas utilizadas en la sección de ejemplos: min para minuto; DBU para 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCI para ionización química por desorción; DMSO para dimetilsulfóxido; EDCI para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; ESI para ionización por electrospray; HATU para hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; HPLC para cromatografía de líquidos de alta resolución; MS para espectrometría de masas; NMR para resonancia magnética nuclear; wt para peso y UPLC para cromatografía de líquidos de ultra resolución.

[0001] Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de inicio fácilmente disponibles con los siguientes métodos y procedimientos generales. Se observará que, donde se dieron condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solvente particulares usados, pero una persona del oficio de nivel medio puede determinar tales condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

[000148] Además, como será evidente para las personas del oficio de nivel medio, 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, son bien conocidas en la técnica (*Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition*; Greene, T W y Wuts, P G M, ed.; Wiley-Interscience: Nueva York, 1991).

[000149] Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente y los ejemplos comparativos. Una persona de nivel medio del oficio de síntesis orgánica puede preparar un compuesto de la invención a partir de reactivos y materiales de inicio conocidos o disponibles en el comercio.

[000150] Todos los reactivos eran de calidad comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se utilizaron solventes anhidros disponibles en el comercio para las reacciones realizadas en atmósfera inerte. En todos los demás casos se usaron solventes de grado reactivo, a

menos que se especifique lo contrario. Se realizó una cromatografía en columna en gel de sílice 60 (35-70 µm). Se realizó una cromatografía en capa fina con placas F-254 de gel de sílice recubiertas previamente (0,25 mm de espesor). Se registraron espectros de ^{1}H NMR en un espectrómetro Bruker Advance 300 NMR (300 MHz), un espectrómetro Agilent 400 MHz NMR o un 500 MHz NMR. Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de ^{1}H 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 obtuvieron como singulete (s), doblete (d), doblete de cuartetos (dq), triplete (t), cuarteto (q), quintuplete (quin), multiplete (m) y amplio (br). Se obtuvieron espectros de MS por electrospray en un espectrómetro LC/MS de plataforma Waters o con UPLC Waters Acquity H-Class acoplado a un espectrómetro Waters Mass detector 3100. Columnas utilizadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 mm ID x 50 mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 mm ID x 30 mm L, o Waters Xterra® MS 5 µm C18, 100 x 4,6 mm. En los métodos se utilizaron gradientes de CH_3CN/H_2O (H_2O contiene 0,1 % de CF_3CO_2H o 0,1 % de NH_3) o gradientes de CH_3OH/H_2O (H_2O contiene 0,05 % de CF_3CO_2H). Se realizó calentamiento por microondas con un Biotage® Initiator.

Métodos de purificación de fase inversa

Método de ácido trifluoroacético

[000151] Se purificaron muestras mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-1,0 minutos de 5 % de A, 1,0-8,5 minutos de gradiente lineal de 5-100 % de A, 8,5-11,5 minutos de 100 % de A, 11,5-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-5 % de A).

Método de LC/MS preparativa TFA6

[000152] Se purificaron muestras mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 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 40 ml/minuto (0-0,5 minutos de 15 % de A, 0,5-8,0 minutos de gradiente lineal de 15-100 % de A, 8,0-9,0 minutos de 100 % de A, 7,0-8,9 minutos de 100 % de A, 9,0-9,1 minutos de gradiente lineal de 100-15 % de A, 9,1-10 minutos de 15 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; recolector 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 de LC/MS preparativa TFA8

[000153] Se purificaron muestras mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 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 40 ml/minuto (0-0,5 minutos de 35 % de A, 0,5-8,0 minutos de gradiente lineal de 35-100 % de A, 8,0-9,0 minutos de 100 % de A, 7,0-8,9 minutos de 100 % de A, 9,0-9,1 minutos de gradiente lineal de 100-35 % de A, 9,1-10 minutos de 35 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; recolector 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 de LC/MS preparativa TFA10

[000154] Se purificaron muestras mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 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/minuto (0-0,2 minutos de 5 % de A, 0,2-3,0 minutos de gradiente lineal de 5-100 % de A, 4,1-4,5 minutos de 100-5 % de A, 4,5-5,0 minutos de 5 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; recolector 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 de LC/MS preparativa AA6

[000155] Se purificaron muestras mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 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/minuto (0-0,5 minutos de 15 % de A, 0,5-8,0 minutos de gradiente lineal de 15-100 % de A, 8,0-9,0 minutos de 100 % de A, 7,0-8,9 minutos de 100 % de A, 9,0-9,1 minutos de gradiente lineal de 100-15 % de A, 9,1-10 minutos de 15 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; recolector 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 de LC/MS preparativa AA7

[000156] Se purificaron muestras mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm × 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/minuto (0-0,5 minutos de 25 % de A, 0,5-8,0 minutos de gradiente lineal de 25-100 % de A, 8,0-9,0 minutos de 100 % de A, 7,0-8,9 minutos de 100 % de A, 9,0-9,1 minutos de gradiente lineal de 100-25 % de A, 9,1-10 minutos de 25 % de A). Se usó un sistema de purificación personalizado, que consiste en los siguientes módulos: bombas Gilson 305 y 306; módulo manométrico Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; caja de interfaz Gilson 506C; recolector 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.

Ejemplo I-1

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-1A

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

[000157] 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 agregó tetrahidrofurano (70 ml). Se agregó bromo (0,201 ml, 3,93 mmol) en una sola porción, lo que dio como resultado un ligero aumento de la temperatura. La mezcla se calentó hasta 55ºC y se agitó rápidamente en una atmósfera de nitrógeno. En un matraz separado, se purgó una solución de

metil 1-bromociclopropancarboxilato (6,54 ml, 56,2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla se agregó a la suspensión de zinc en una sola porción con una cánula. La reacción se calentó a 55 °C durante una hora. Con el 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 la usó inmediatamente en la siguiente etapa.

Ejemplo I-1B

metil 1-(2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000158] En un matraz de fondo redondo de 500 ml se agregó tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) (0,086 g, 0,094 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno (0,133 g, 0,187 mmol) y tetrahidrofurano (144 ml) en nitrógeno. Se agregó 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 la noche. La reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

metil 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000159] Una solución del Ejemplo I-1B (metil 1-(2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (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 durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo acuoso resultante se extrajo con metil *ter*-butil éter (850 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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)ciclopropan-1-carboxílico

[000160] El Ejemplo I-1C (48 mg, 0,17 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (600 µL) y metanol (600 µL), se trató con NaOH acuoso 3 M (300 µL) y se calentó a 50 °C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió en ácido cítrico acuoso 1 M (2 ml) y metil *ter*-butil éter. La fase acuosa separada se extrajo con metil *ter*-butil éter adicional. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se disolvió en metil *ter*-butil éter, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000161] A una solución del Ejemplo I-1D (ácido 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (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 µL) se agregó naftalen-1-sulfonamida (40 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30×100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, de 20 a 70 % de gradiente de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000162] Se disolvió el Ejemplo I-1 (30 mg, 0,065 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,4 ml). Se agregó PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), 5,60 mg, 0,0065 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,2 ml), seguido de la adición de bromuro de ciclobutilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,4 ml, 0,2 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se purificó directamente mediante el método de

HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético8 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-3A

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

[000163] 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 durante una hora. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 50 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano con 0-50 % de gradiente para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 (dtdt, *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)ciclopropancarbonitrilo

[000164] A 2-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)acetonitrilo (2,5 g, 12,36 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (25 ml) se agregó hidruro de sodio (1,483 g, 37,1 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que disminuyó el burbujeo. A la mezcla se agregó lentamente 1,2-dibromoetano (1,278 ml, 14,83 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó diclorometano (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol en hexano al 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)ciclopropancarboxílico

[000165] A 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropancarbonitrilo (1,7 g, 7,45 mmol) en etanol (10 ml) se agregó hidróxido de sodio (2,5 g, 62,5 mmol) en agua (10 ml) lentamente y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de 25 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (1:1) en hexano (0-60 %) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxamida

[000166] Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con metanol en acetato de etilo a un gradiente de 0-10 % para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000167] Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos, y se agregó quinolin-5-sulfonamida (55,6 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000168] Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó naftalen-1-sulfonamida (55,3 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se filtró con un filtro de jeringa. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000169] Una mezcla del Ejemplo I-3C (60 mg, 0,243 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-sulfonamida (56,7 mg, 0,267 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). La mezcla se filtró con un filtro de jeringa. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-7A

metil 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000170] Se disolvió 2-bromo-1,3-dimetoxibenceno (80 mg, 0,369 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,2 ml) y se agregaron Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 5,24 mg, 7,37 µmol) y $Pd(dba)_2$ (tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0), 4,24 mg, 7,37 µmol). Se agregó por goteo una solución recién preparada del Ejemplo I-1A 0,26 M (bromuro de ((1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II)) en tetrahidrofurano (2,078 ml, 0,553 mmol). La reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se consumió el material de inicio. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 ml) y se extrajo con metil *ter*-butil éter. La fase orgánica se concentró y el residuo crudo se sometió a cromatografía en sílice (0 - 40 % de metil *ter*-butil éter/heptanos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)ciclopropan-1-carboxílico

[000171] El Ejemplo I-7A (64 mg, 0,27 mmol) se agregó a isopropanol (1,5 ml), se trató con NaOH acuoso 3 M (500 µL) y se calentó a 70 °C durante 24 horas. Se agregó NaOH acuoso 3 M adicional (200 µL) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C otras cinco horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido trifluoroacético y se extrajo con metil *ter*-butil éter. Los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico acuoso 1 M y se concentraron. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se lavó dos veces con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título impuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H 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 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo I-7C

1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000172] A una mezcla del Ejemplo I-7B (ácido 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxílico) (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 µL) se agregó naftalen-1-sulfonamida (44 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se

concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30×100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, de 20 a 70 % gradiente de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-8A

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

[000173] A 3-bromo-2-metoxi-5-(trifluorometil)piridina [N.° de CAS 124432-63-9] (2 g, 7,81 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco se agregó Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,122 g, 0,172 mmol) y $Pd(dba)_2$ (tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0), 0,143 g, 0,156 mmol). Se agregó una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (2,86 ml, 11,72 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mmol/ml, 30 ml) con una cánula de acero inoxidable con presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se agregaron diclorometano (30 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 50 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano a un gradiente de 0-50 % para obtener metil 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)ciclopropancarboxilato, HTP-LC/MS (APCI), *m*/*z* = 276 $(M+H)^+$. Se disolvió metil 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)ciclopropancarboxilato 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 durante 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se ajustó a pH 1~2 mediante la adición de HCl acuoso 2 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y metanol (10:1). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron hasta secarse y se secaron en un horno para obtener 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)ciclopropancarboxamida

[000174] Una mezcla de ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxílico (65 mg, 0,249 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-

dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó naftalen-1-sulfonamida (56,7 mg, 0,274 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 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, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-9

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida

[000175] Una mezcla del Ejemplo I-26A (300 mg, 1,052 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (246 mg, 1,157 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 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, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida

[000176] Una mezcla del Ejemplo I-26B (70 mg, 0,269 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (62,8 mg, 0,296 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 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, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000177] En un vial de 4 ml se agregó el Ejemplo I-1D (75 mg, 0,277 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (64,6 mg, 0,304 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol y se purificó directamente mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoracético8 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-12A

metil 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000178] Se agregó una mezcla del Ejemplo I-1C (metil 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (48 mg, 0,168 mmol), ciclopropiltrifluoroborato 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) a tolueno (0,9 ml) y agua (0,11 ml). La mezcla se trató con una corriente de nitrógeno durante 1 minuto. La mezcla se agitó a 80ºC durante 23 horas, se enfrió y se dividió en acetato de etilo (30 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 25 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-12B

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

[000179] Una solución del Ejemplo I-12A (metil 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (34,2 mg, 0,139 mmol) en tetrahidrofurano (~1,5 ml) se diluyó con metanol (~1,5 ml), se trató con NaOH acuoso 1 M (~1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 20 minutos, se trató con NaOH acuoso 3 M (~1 ml), se calentó hasta 60 °C durante 1 hora, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (40 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000180] A una solución del Ejemplo I-12B (ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (15 mg, 0,065 mmol), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) (24,76 mg, 0,129 mmol) y naftalen-1-sulfonamida (14,72 mg, 0,071 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0,3 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (8,68 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (75 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (~10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 10 % a 100 % [9:1 diclorometano:[200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H_2O]] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-13

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000181] A una solución del Ejemplo I-12B (ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (15 mg, 0,065 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24,76 mg, 0,129 mmol) y quinolin-5-sulfonamida (14,79 mg, 0,071 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0,3 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (8,68 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se trató con 4-dimetilaminopiridina (~5 mg) y quinolin-5-sulfonamida (~10 mg) adicionales y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (75 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (~10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-14

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

Ejemplo I-14A

metil 1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000182] Una mezcla del Ejemplo I-1C (metil 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (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)ferrocen]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano, (0,089 g, 0,109 mmol) y se calentó durante 16 horas a 100 °C en nitrógeno. La mezcla se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (~75 ml) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *ter*-butil éter (~25 ml). Las capas combinadas de metil *ter*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 10 % a 30 % [200:1:1

acetato de etilo:HCOOH:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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

metil 1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000183] Una solución del Ejemplo I-14A (metil 1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato) (136 mg, 0,409 mmol) en metanol (4 ml) se trató con 30 % de peróxido de hidrógeno acuoso (418 µl, 4,09 mmol) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (~50 ml) y agua (~25 ml). Las capas se separaron. La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con solución acuosa 0,75 M de tiosulfato de sodio pentahidrato (5,1 ml, 4,09 mmol). La mezcla bifásica se trató con HCl acuoso 1 M hasta que la capa acuosa se volvió ácida. La capa de metil *ter*-butil éter se aisló, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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

metil 1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000184] Una solución del Ejemplo I-14B (metil 1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (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 durante 1 hora, se trató con yoduro de sodio (1,821 mg, 0,012 mmol), se calentó hasta 60 °C durante 30 minutos, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron. La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con agua (10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 10 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)ciclopropan-1-carboxílico

[000185] Una solución del Ejemplo I-14C (metil 1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (15 mg, 0,057 mmol) en tetrahidrofurano (~1,5 ml)

se diluyó con metanol (~1,5 ml), se trató con NaOH acuoso 3 M (~1 ml), se calentó hasta 60 °C durante 2 horas, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (40 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000186] A una solución del Ejemplo I-14D (ácido 1-(5-isopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (15 mg, 0,060 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (22,98 mg, 0,120 mmol) y quinolin-5-sulfonamida (18,72 mg, 0,090 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0,3 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (14,64 mg, 0,120 mmol). La mezcla se agitó durante 80 minutos. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 0,2 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (~10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-15

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-15A

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

[000187] A 3-bromo-2-metoxi-5-metilpiridina [CAS N.° 717843-56-6] (1,0 g, 4,95 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano seco se agregó Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,077 g, 0,109 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,091 g, 0,099 mmol). Se agregó una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (2,419 ml, 9,90 mmol) en tetrahidrofurano (0,45 mmol/ml, 17 ml) con una cánula de acero inoxidable en presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agregaron diclorometano y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con

salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-50 % para obtener metil 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxilato que se disolvió en metanol (10 ml) e hidróxido de litio acuoso 6 M (3 ml) y se agitó a 50 °C durante 15 horas. El solvente se eliminó y se agregó agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa acuosa se ajustó a pH 1~2 y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3), y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron para obtener el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (APCI+) *m*/*z* 208 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-15B

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000188] Una mezcla de ácido 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,241 mmol) del Ejemplo I-15A y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos, y luego se agregó naftalen-1-sulfonamida (55,0 mg, 0,265 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000189] Se disolvió el Ejemplo I-11 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se agregó PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), 11,2 mg, 0,013 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,2 ml). Se agregó bromuro de ciclobutilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,77 ml, 0,39 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-17

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000190] Se disolvió el Ejemplo I-18 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Se agregó PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), 11,2 mg, 0,013 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (0,2 ml). Se agregó bromuro de ciclobutilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano, 0,77 ml, 0,39 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético8 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 Hz, 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000191] El Ejemplo I-18 se preparó mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo I-11, mediante la sustitución de quinolin-5-sulfonamida por 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-19

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000192] El Ejemplo I-19 se preparó mediante el procedimiento general descrito

en el Ejemplo I-11, mediante la sustitución de pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonamida por 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida y del Ejemplo I-3C por el Ejemplo I-1D. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-20

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

[000193] El Ejemplo I-20 se preparó mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo I-11, mediante la sustitución de 1-metil-1*H* -indol-7-sulfonamida por 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida y del Ejemplo I-3C por el Ejemplo I-1D. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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* $(M+H)^+$.

I-21

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

[000194] Se pesó 1*H*-indol-4-sulfonamida (21,8 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) en un vial de 4 ml. El Ejemplo I-3C (25 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq), 4-dimetilaminopiridina (13,6 mg, 0,11 mmol, 1,1 eq) y HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38,4 mg, 0,20 mmol, 2,0 eq) se combinaron y disolvieron en 0,5 ml de diclorometano. La solución de reserva se agregó al vial de 4 ml que contenía 1*H*-indol-4-sulfonamida. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol. La mezcla se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-22

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

[000195] El Ejemplo I-22 se preparó mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo I-21, mediante la sustitución del ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropan-1-carboxílico del Ejemplo I-8A por el Ejemplo I-3C. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-23

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

[000196] El Ejemplo I-23 se preparó como se describe en el Ejemplo I-30D, mediante la sustitución del Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxílico, y de pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonamida por naftalen-1-sulfonamida. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-24

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida

[000197] El Ejemplo I-24 se preparó como se describe en el Ejemplo I-30D, mediante la sustitución del Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxílico, y de 1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-sulfonamida por naftalen-1-sulfonamida. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-25

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

[000198] El Ejemplo I-25 se preparó como se describe en el Ejemplo I-30D, mediante la sustitución del Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxílico, y de 1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonamida por naftalen-1-sulfonamida. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-26

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

Ejemplo I-26A

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

[000199] A ácido 1-(2-metoxifenil)ciclobutancarboxílico [CAS N.° 74205-38-2] (920 mg, 4,46 mmol) en diclorometano (20 ml) se agregó *N*-bromosuccinimida (873 mg, 4,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con metanol en acetato de etilo (0-10 % de gradiente) para obtener el compuesto del título. MS (APCI +) *m*/*z* 241 $(M\text{-}COOH)^+$.

Ejemplo I-26B

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

[000200] Una mezcla del Ejemplo I-26A (200 mg, 0,701 mmol) y [1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) ($PdCl_2(dppf)_2$, 57 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se desgasificó al burbujear una corriente de nitrógeno a través de la suspensión. Se agregó bromuro de ciclobutilzinc(II) (1 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano a un gradiente de 0-60 % para obtener el compuesto del título. MS (APCI +) *m*/*z* 215 $(M\text{-}COOH)^+$.

Ejemplo I-26C

1*H*-indazol-4-sulfinato

[000201] Se cargó un vial de microondas de 20 ml con 4-bromo-1*H*-indazol (500 mg, 2,54 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1,4-diio-1,4-disulfinato (610 mg, 2,54 mmol), y $PdCl_2(Amphos)_2$ (bis(di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloropaladio(II), 90 mg, 0,127 mmol). Se agregó una mezcla de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina

(1,640 ml, 7,61 mmol) en alcohol isopropílico anhidro (IPA) (10 ml). El vial se selló con una tapa de teflón, se roció durante 5 minutos con nitrógeno y se sometió a condiciones de microondas a 110 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para obtener la solución del producto del título crudo. LC/MS (ESI+) *m*/*z* 183,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-26D

1*H*-indazol-4-sulfonamida

[000202] A una solución de 1*H*-indazol-4-sulfinato crudo (1 g, 5,52 mmol) en alcohol isopropílico (20 ml) se agregó agua (40 ml). Después de agregar acetato de sodio trihidrato (2,253 g, 16,56 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (1,872 g, 16,56 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía COMBIFLASH® (H_2O (0,01 % de ácido trifluoroacético) (A)/ metanol (B), gradiente de 5 %-30 % de B en 10 minutos-20 minutos para obtener el compuesto del título y se usó sin purificación adicional.

Ejemplo I-26E

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

[000203] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo I-30D, mediante la sustitución del Ejemplo I-26B por ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxílico, y 1*H*-indazol-4-sulfonamida por naftalen-1-sulfonamida. ^{1}H 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 I-27

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida

[000204] El Ejemplo I-27 se preparó como se describe en el Ejemplo I-16, mediante la sustitución de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida del Ejemplo I-9 por el Ejemplo 11, y bromuro de ciclopropilzinc por bromuro de ciclobutilzinc. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-28

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-28A

metil 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000205] A una mezcla de bis(dibencilidenaceton)paladio (81 mg, 0,14 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (100 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se agregó 2-bromo-1,4-dimetoxibenceno (1,05 ml, 7,0 mmol) seguido de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) ~0,4 M en tetrahidrofurano (21 ml, ~8,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso 1 M (7 ml) y se diluyó con salmuera (7 ml) y heptano (15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *ter*- butil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía en sílice (15 a 20 % de metil *ter*-butil éter/heptanos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo I-28B

ácido 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxílico

[000206] Se colocó metil 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilato (473 mg, 2,00 mmol) del Ejemplo I-28A en isopropanol (12 ml), se lo trató con NaOH acuoso 3 M (4 ml) y se lo calentó a 55 °C durante 15 horas. La reacción se redujo en volumen y se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 M (10 ml). La suspensión resultante se extrajo con metil *ter*-butil éter y los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, y cada lavado se volvió a extraer una vez con metil *ter*-butil éter. Los orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxamida

[000207] A una mezcla de ácido 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxílico (89 mg, 0,4 mmol) del Ejemplo I-28B, EDAC HCl de (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 153 mg, 0,80 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (54 mg, 0,44 mmol) en

diclorometano anhidro (1,5 ml) se agregó naftalen-1-sulfonamida (104 mg, 0,50 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000208] Una mezcla de ácido 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxílico (23 mg, 0,10 mmol) del Ejemplo I-28B, quinolin-5-sulfonamida (25 mg, 0,12 mmol), EDAC HCl de (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg, 0,11 mmol) se diluyó con *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (400 µL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 10 a 50 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-30A

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

[000209] A una solución de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,575 g, 6,05 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agregaron 3 ml de una solución acuosa de dimetilamina al 40 % (1,704 g, 15,12 mmol). La mezcla se volvió turbia e inicialmente se enfrió, pero luego se calentó ligeramente hasta alrededor de 35 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo con hexanos (3 x 5 ml) y los extractos se filtraron a través de un tapón muy pequeño

de gel de sílice. El solvente se retiró mediante soplado en una corriente de nitrógeno para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilato

[000210] En un vial de 4 ml se agregó $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0)) (6,53 mg, 7,14 µmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (5,07 mg, 7,14 µmol) en tetrahidrofurano (tetrahidrofurano) (0,5 ml). Se agregó 3-bromo-*N*,*N*-dimetil-5-(trifluorometil)piridin-2-amina (Ejemplo I-30A, 96 mg, 0,357 mmol) en tetrahidrofurano (0,500 ml). Se agregó bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,741 ml, 0,392 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con 2 x 5 ml de metil *ter*-butil éter. La capa orgánica se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa.

Ejemplo I-30C

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

[000211] En un vial de 20 ml, se disolvió metil 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilato (Ejemplo I-30B, 536 mg, 1,858 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano:metanol 3:2. Se agregó hidróxido de litio (solución acuosa 5 M, 1,858 ml, 9,29 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a 45 °C. La muestra se concentró al vacío y se acidificó con HCl acuoso 2 M. El material se purificó directamente mediante HPLC 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 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 2-40 ml/minuto de 0-0,5 minutos con 5 % de A, velocidad de flujo de 40 ml/minuto de 0,5-4,9 minutos con un gradiente lineal de 5-100 % de A, y velocidad de flujo de 40-2 ml/minuto de 4,9-5,0 minutos, para obtener el compuesto del título.

Ejemplo I-30D

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

[000212] En un vial de 4 ml se agregó ácido 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxílico (Ejemplo I-30C, 64 mg, 0,233 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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

agregó naftalen-1-sulfonamida (53,2 mg, 0,257 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en nitrógeno. El residuo se disolvió en metanol y la mezcla se purificó mediante el método de HPLP/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoracético1 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-31A

etil 2-(2-metoxifenil)acrilato

[000213] Una solución de piruvato de etilo (4,47 ml, 40,0 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0 °C se trató por goteo con bromuro de 2-metoxifenilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano (20 ml, 20,00 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (20 ml). La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con metil *ter*-butil éter (2 x 50 ml). Las capas combinadas de metil *ter*-butil éter se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se absorbió en tolueno (50 ml), se trató con ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (3,80 g, 20,00 mmol) y, con una trampa Dean-Starke, se calentó hasta 120 °C durante 1 hora y luego se calentó adicionalmente hasta 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (~ 50 ml) y solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

etil 1-(2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000214] Una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (4,05 g, 18,41 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) se trató con *ter*-butóxido de potasio (2,065 g, 18,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 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 a 50 °C durante 1 hora, se enfrió hasta 0 °C, y se dividió en metil *ter*-butil éter (100 ml) y HCl acuoso 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *ter*-butil éter (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

etil 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000215] Una solución del Ejemplo I-31B (etil 1-(2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (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 durante 16 horas a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se eliminó en un rotavapor y el residuo se extrajo con metil *ter*-butil éter (dos veces). Las capas de metil *ter*-butil éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

etil 1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000216] Una mezcla del Ejemplo I-31C (etil 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (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)ferrocen]dicloropaladio(II), en complejo con diclorometano, (0,510 g, 0,625 mmol) y se calentó durante 16 horas a 100 °C en nitrógeno. La mezcla se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (~75 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con metil *ter*-butil éter (~25 ml). Las capas de

metil *ter*-butil éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

etil 1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000217] Una solución del Ejemplo I-31D (etil 1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato) (0,65 g, 1,877 mmol) en metanol (20 ml) se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (1,918 ml, 18,77 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con metil *ter*-butil éter (100 ml), se lavó con HCl acuoso 0,1 M (2 x 100 ml), se lavó con una solución de tiosulfato de sodio pentahidrato (5,13 g, 20,65 mmol) en agua (50 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

etil 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000218] Una solución del Ejemplo I-31E (etil 1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (37 mg, 0,157 mmol) y yodoetano (41,5 µl, 0,513 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (18,79 mg, 0,470 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). Las capas se separaron y la capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (~10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con 10 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 I-31G

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

[000219] Una solución del Ejemplo I-31F (etil 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (33 mg, 0,125 mmol) en tetrahidrofurano (~1,5 ml)

se diluyó con metanol (~1,5 ml), se trató con NaOH acuoso 3 M (~1 ml), se calentó hasta 70 °C durante 90 minutos, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (40 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000220] A una solución del Ejemplo I-31G (ácido 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (13 mg, 0,055 mmol), quinolin-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 agregó 4-dimetilaminopiridina (13,44 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó durante alrededor de 72 horas. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 0,2 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (~10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-32

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-32A

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

[000221] Una solución del Ejemplo I-31E (etil 1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (41 mg, 0,174 mmol) y bromociclobutano (120 mg, 0,889 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (0,5 ml) se trató con una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (30 mg, 0,750 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se calentó hasta 45 °C durante 1 hora, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (10 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un

gradiente de 10 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000222] Una solución del Ejemplo I-32A (ácido 1-(5-ciclobutoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (8,6 mg, 0,033 mmol), quinolin-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 durante 16 horas. La mezcla se diluyó con *N*,*N*-dimetilformamida y se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30×100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 5-95 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-33

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida

[000223] Una mezcla del Ejemplo I-26B (60 mg, 0,230 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (56,3 mg, 0,254 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 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 del ácido trifluoroacético proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 (dtt, *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 I-34

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-34A

ácido 1-(5-(*ter*-butil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico

[000224] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, mediante la sustitución de 2-bromo-4-(*ter*-butil)-1-metoxibenceno por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-34B

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000225] Se pesó quinolin-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,10 mmol, 1,2 eq) en un vial de 4 ml y se agregó diclorometano (0,2 ml). El ácido 1-(5-(*ter*-butil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (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 de reserva se combinó con la sulfonamida y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol 1:1 y se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-35

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

Ejemplo I-35A

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

[000226] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento descrito del Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, mediante la sustitución de 2-bromo-4-isopropil-1-metoxibenceno por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-35B

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

[000227] Se pesó quinolin-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) en un vial de 4 ml y se agregó diclorometano (0,2 ml). El ácido 1-(5-(isopropil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (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 de reserva se combinó con la sulfonamida y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (1:1) y se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-36

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

[000228] El Ejemplo I-36 se preparó como se describe en el Ejemplo I-34B, mediante la sustitución de ácido 1-(4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxílico por el Ejemplo I-34A. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-37

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-37A

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

[000229] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, mediante la sustitución de 2-bromo-1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno [CAS N.° 402-10-8] por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-37B

1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000230] El Ejemplo I-37B se preparó como se describe en el Ejemplo I-34B, mediante la sustitución del ácido 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-carboxílico del Ejemplo I-37A por el Ejemplo I-34A. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-38

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-38A

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

[000231] 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 la noche. Los volátiles se redujeron en volumen y la mezcla resultante se diluyó con 500 ml de metil *ter*-butil éter. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron a través de una almohadilla de algodón y se concentraron para obtener 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 durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,0 ml, 5,73 mmol) y se eliminó el solvente. La mezcla se diluyó con agua y los orgánicos se separaron, se concentraron y se purificaron con un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente de 1-100 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000232] El compuesto del título se preparó como se describe en el procedimiento descrito del Ejemplo I-30B al Ejemplo I-30C, mediante la sustitución de 1-(3-bromo-4-metoxifenil)biciclo[1.1.1]pentano del Ejemplo I-38A por el Ejemplo I-30A.

Ejemplo I-38C

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000233] Se pesó quinolin-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) en viales de 4 ml y se agregó diclorometano (0,2 ml). El ácido 1-(5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (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 de reserva se combinó con la sulfonamida y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol y se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-39

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000234] El Ejemplo I-39 se preparó como se describe en el Ejemplo I-34B, mediante la sustitución de ácido 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida por quinolin-5-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-40

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-40A

3-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehído

[000235] 2-bromo-1,3-dimetoxibenceno (2,22 g, 10,2 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (25 ml), se enfrió a alrededor de -40 °C y se trató durante unos pocos minutos con $TiCl_4$ 1 M en diclorometano (15,3 ml, 15,3 mmol) y luego de varios minutos con dicloro(metoxi)metano (1,0 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción y el

matraz Dewer se cubrieron con aislamiento, se calentaron lentamente hasta temperatura ambiente durante 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 (de 20 a 40 % de metil *ter*-butil éter/heptano) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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). MS (DCI) *m*/*z* 245 / 247 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-40B

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

[000236] A ácido trifluoroacético (15 ml) agitado a -15 °C se agregó 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 fría durante seis minutos, se concentró al vacío, se filtró a través de sílice con cloroformo/heptano, se volvió a concentrar y se sometió a cromatografía a través de sílice (de 10 a 30 % de cloroformo/heptano) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-40C

metil 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000237] A bis(dibencilidenaceton)paladio (29 mg, 0,050 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (36 mg, 0,051 mmol) en nitrógeno se agregó una solución de 2-bromo-1,3-dimetoxi-4-metilbenceno (578 mg, 2,50 mmol) del Ejemplo I-40B en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y luego bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) ~0,4 M en tetrahidrofurano (12,5 ml, ~5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso 1 M (4 ml) y se diluyó con salmuera (4 ml) y heptano (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con metil *ter*-butil éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se concentraron y se sometieron a cromatografía en sílice (de 15 a 20 % de metil *ter*-butil éter/heptanos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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), 3,62 (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 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo I-40D

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

[000238] Se colocó metil 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilato (0,57

g, 2,28 mmol) del Ejemplo I-40C en isopropanol (15 ml) dentro de una botella de HDPE (polietileno de alta densidad), se trató con NaOH acuoso 3 M (5 ml) y se calentó un día a 70 °C. Se agregó más NaOH acuoso 3 M (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó en un vial de microondas de vidrio a 140 °C durante 80 minutos, se llevó a temperatura ambiente, se concentró parcialmente y se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 M (15 ml). El producto deseado se extrajo con metil *ter*-butil éter y los extractos combinados se lavaron dos veces con agua. El primer lavado se volvió a extraer una vez con metil *ter*-butil éter, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M-H)^-$.

Ejemplo I-40E

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000239] A una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,17 mmol) del Ejemplo I-40D, EDAC (HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 65 mg, 0,34 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,19 mmol) en diclorometano anhidro (600 µL) se agregó naftalen-1-sulfonamida (44 mg, 0,21 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 20 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-41

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000240] Una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxílico (24 mg, 0,10 mmol) del Ejemplo I-40D, quinolin-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 *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (600 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 10 a 60 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-42

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

[000241] Una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxílico (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 *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (600 µL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 10 a 70 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, CD_2Cl_2 / CD_3OD) 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 I-43

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000242] Una mezcla de ácido 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,17 mmol) del Ejemplo I-40D, 2-metilquinolin-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 *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa [columna Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, velocidad de flujo de 40 ml/minuto, gradiente de 10 a 60 % de acetonitrilo en 0,1 % de ácido trifluoroacético acuoso] para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-44

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-44A

metil 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000243] A una solución de bis(dibencilidenaceton)paladio (0,029 g, 0,050 mmol) y Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,035 g, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se agregó 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (Aldrich, CAS N.° 23002-45-5) (0,359 ml, 2,487 mmol) seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (12,43 ml, 4,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron 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 gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-30 % durante un período de 15 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000244] Se disolvió metil 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato del Ejemplo I-44A (0,465 g, 2,111 mmol) 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 de 4 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 3 N (alrededor de 3,5 ml) hasta que el pH se volvió ácido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000245] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-44B (0,100 g, 0,485 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (0,186 g, 0,970 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0,065 g, 0,533 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se agregó quinolin-5-sulfonamida (0,101 g, 0,485 mmol). Después de 5 horas, la reacción se inactivó con 3,5 ml de HCl 1 N acuoso y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-50 % durante un período de 10 minutos. El material crudo se trituró con metanol y se filtró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 (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 I-45

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-45A

metil 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000246] Una solución del Ejemplo I-46A (metil 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (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 durante 20 minutos y se dividió en metil *ter*-butil éter (30 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con agua (5 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

ácido 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxílico

[000247] Una solución del Ejemplo I-45A (metil 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (25 mg, 0,100 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH acuoso 3 M (1 ml) y se calentó hasta 60 °C durante 30 minutos, se calentó hasta 80 °C durante 8 horas, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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 I-45C

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000248] Una solución del Ejemplo I-45B (ácido 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (21 mg, 0,089 mmol), quinolin-5-sulfonamida (27,8 mg, 0,133 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-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 la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (15 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 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 I-46

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-46A

metil 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000249] Una solución del Ejemplo I-7A (metil 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilato) (0,5 g, 2,116 mmol) en diclorometano (20 ml, anhidro) en nitrógeno a -78 °C se trató con BBr_3 1 M en diclorometano (2,96 ml, 2,96 mmol) durante aproximadamente tres minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante dos horas. La mezcla se vertió en HCl acuoso 1 M agitado rápidamente (20 ml) a 0 °C durante ~30 segundos. La mezcla se transfirió a un embudo separador, se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (~25 ml). Las capas de diclorometano combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 15 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

metil 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000250] Una solución del Ejemplo I-46A (metil 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (25 mg, 0,112 mmol) y (yodometil)ciclopropano (102 µl, 0,562 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 durante 15 minutos y se dividió en metil *ter*-butil éter (30 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con agua (5 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)ciclopropan-1-carboxílico

[000251] Una solución del Ejemplo I-46B (metil 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (25 mg, 0,090 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH acuoso 3 M (1 ml) y se calentó hasta 60 °C durante 30 minutos, se calentó hasta 80 °C durante 8 horas, se enfrió y se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000252] Una solución del Ejemplo I-46C (ácido 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropancarboxílico) (21,4 mg, 0,082 mmol), quinolin-5-sulfonamida (25,5 mg, 0,122 mmol) y clorhidrato de 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 durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (15 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:HCOOH:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-47

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-47A

metil 1-(2-metoxi-6-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000253] A una solución de 2-bromo-1-metoxi-3-metilbenceno (Combi-Blocks CAS N.° 38197-43-2) (1,024 g, 5,09 mmol) en tetrahidrofurano (25,5 ml) se agregó bis(dibencilidenaceton)paladio (0,059 g, 0,102 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferrocen) (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno (0,072 g, 0,102 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, luego se agregó por goteo una solución 0,4 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (25,5 ml, 10,19 mmol) durante 5 minutos y la temperatura interna aumentó de 23,5 °C a 24,8 °C. La reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (130 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 1-40 % de acetato de etilo/heptanos durante 40 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

metil 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000254] Una solución de metil 1-(2-metoxi-6-metilfenil)ciclopropancarboxilato 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 durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo resultante se diluyó con 100 ml de metil *ter*-butil éter. Los orgánicos se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró para

obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropancarboxilato

[000255] Una solución de metil 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato 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 durante 10 minutos. Se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II)dicloruro y diclorometano (254 mg, 0,312 mmol). La reacción se calentó a 90ºC con agitación durante 16 horas. El solvente se redujo en volumen y el material crudo se diluyó con acetato de etilo y se filtró con un filtro de jeringa 4 µM. El solvente se eliminó y el material crudo se sometió a cromatografía con un cartucho de gel de sílice de 24 g con 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 20 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000256] Se disolvió metil 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropancarboxilato del Ejemplo I-47C (0,165 g, 0,704 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), 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 durante 16 horas y a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 12 N (alrededor de 1,0 ml) hasta que el pH se volvió ácido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró, y el precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000257] A una solución de ácido 1-(6-metoxi-2,3-dimetil-fenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-47D (52 mg, 0,236 mmol), clorhidrato de *N*^{1}-

((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (91 mg, 0,472 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (28,8 mg, 0,236 mmol) en dimetilacetamida anhidra (1 ml) se agregó quinolin-5-sulfonamida (54,1 mg, 0,260 mmol). Después de 16 horas, la reacción se diluyó con 1 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y luego se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1 N para obtener una mezcla turbia. La mezcla se extrajo con 3 x 2 ml de diclorometano mediante un tubo extractor acuoso/orgánico. El solvente se eliminó y el material crudo se absorbió en dimetilsulfóxido y metanol (1:1) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-48

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-48A

metil 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000258] Una mezcla de metil 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato del Ejemplo I-47B (286 mg, 0,956 mmol), ciclopropiltrifluoroborato 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 purgó con nitrógeno, se combinó con tolueno (5295 µl, 49,7 mmol) y se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se trató con agua desgasificada (637 µl, 35,4 mmol) y se agitó a 90 °C durante 18 horas. El solvente se redujo en volumen y los orgánicos crudos se aplicaron directamente en un cartucho de gel de sílice de 24 g y se purificaron con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000259] El metil 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato 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 durante 16 horas, luego a 70 °C durante 5 horas. La reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 12 N (alrededor de 1,0 ml) hasta que el pH se volvió ácido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000260] A una solución del ácido 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-48B (57 mg, 0,231 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (89 mg, 0,463 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (28,3 mg, 0,231 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (1 ml) se agregó quinolin-5-sulfonamida (53,0 mg, 0,255 mmol). Después de 16 horas, la reacción se diluyó con 1 ml de agua y se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1 N. Se formó un precipitado. El precipitado se lavó con agua, se secó en una corriente de nitrógeno, se agregó a 1 ml de metanol, se calentó hasta disolverse, se enfrió, se filtró, se diluyó con 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-49

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

Ejemplo I-49A

metil 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000261] A una solución de bis(dibencilidenaceton)paladio (0,029 g, 0,050 mmol) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno (0,035 g, 0,050 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se agregó 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenceno (0,359 ml, 2,487 mmol) seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (12,43 ml, 4,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron acetato de etilo y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-30 % para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000262] El 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 durante 4 horas. El solvente se eliminó y el pH se ajustó hasta 1~2 mediante la adición de HCl acuoso 2 N. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

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

[000263] Se agregó dicarbonato de di-*ter*-butilo (5,33 ml, 22,95 mmol) 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

durante 30 minutos. La mezcla se dividió en 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 en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo:éter de petróleo 1:100 para obtener el compuesto del título.

Ejemplo I-49D

1-(*ter*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-4-sulfinato de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanaminio

[000264] Se cargó un vial de microondas de 20 ml con *ter*-butil 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato (500 mg, 1,688 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1,4-diio-1,4-disulfinato (406 mg, 1,688 mmol), y $PdCl_2(Amphos)_2$ (bis(di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloropaladio(II), 71,7 mg, 0,101 mmol). Se agregó una solución de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (1,091 ml, 5,06 mmol) en alcohol isopropílico anhidro (10 ml), y el vial se selló con una tapa de teflón, se roció durante 5 minutos con nitrógeno y se sometió a condiciones de microondas a 110 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró para obtener la solución del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) *m*/*z* 282,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-49E

ter-butil 4-sulfamoil-1*H*-indol-1-carboxilato

[000265] A una solución de 1-*(ter*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-4-sulfinato (940 mg, 3,35 mmol) en alcohol isopropílico (20 ml) se agregó agua (40 ml), seguido de acetato de sodio trihidrato (1369 mg, 10,06 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (1138 mg, 10,06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener la solución de producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 % de acetato de etilo en petróleo) para obtener el compuesto del título. MS (ESI+) *m*/*z* 319 $(M+23)^+$.

Ejemplo I-49F

1*H*-indol-4-sulfonamida

[000266] A una solución de *ter*-butil 4-sulfamoil-*1H*-indol-1-carboxilato (800 mg, 2,70 mmol) en diclorometano (16 ml) enfriada hasta 0 °C, se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (8 ml, 2,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. Después de completarse, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el 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 obtener 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)ciclopropancarboxamida

[000267] El Ejemplo I-49B (26 mg, 0,125 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina, ácido clorhídrico (48,8 mg, 0,255 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (31,1 mg, 0,255 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó *1H*-indol-4-sulfonamida (25 mg, 0,127 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC con HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético) = 5-95 %, 20 minutos) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-50

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

Ejemplo I-50A

2-isopropil-6-metoxianilina

[000268] A una solución de 2-bromo-6-metoxianilina (AK-90829) (1,000 ml, 7,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó Pd-PEPPSI-IPent-Cl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II), 0,208 g, 0,242 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, luego se agregó por goteo una solución 0,4 M en tetrahidrofurano de bromuro de isopropilzinc(II) (52 ml, 20,80 mmol) durante 5 minutos, con purga de nitrógeno a través del sistema y con un aumento lento de la temperatura interna de 21 °C a 32 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (400 ml), y se separaron las capas. 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 flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 1-40 % de acetato de etilo/heptanos durante 40 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-50B

metil 1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000269] A una suspensión enfriada (-5 °C) de 2-isopropil-6-metoxianilina del Ejemplo I-50A (0,942 g, 5,70 mmol) en 20 % de ácido sulfúrico acuoso (10 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (0,393 g, 5,70 mmol) en agua (2 ml) por goteo. El material de inicio se disolvió lentamente tras la adición por goteo del nitrito de sodio, y la mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 1 hora, y luego se agregó lentamente a una solución enfriada de bromuro de cobre(I) (1,227 g, 8,55 mmol) en 40 % de HBr acuoso (6,75 ml). La mezcla se calentó hasta 60ºC durante 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 secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía con un cartucho de gel de sílice de 10 g con un sistema de solventes de metil *ter*-butil éter/hexanos para obtener 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 agregó bis(dibencilidenaceton)paladio (0,011 g, 0,020 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferrocen) (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,014 g, 0,020 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, luego se agregó por goteo una solución 0,4 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (4,95 ml, 1,982 mmol) durante 5 minutos y la temperatura interna aumentó de 17,2 °C a 21,0 °C. La reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se inactivó con cloruro de amonio saturado (5 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (30 ml), y se separaron las capas. 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 flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 10 g con 1-40 % de metil *ter*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000270] Se disolvió metil 1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato del Ejemplo I-50B (0,095 g, 0,383 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), 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 de 5 horas a 70 °C, la reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 12 N (alrededor de 0,2 ml) hasta que el pH se volvió ácido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000271] A una solución de ácido 1-(2-isopropil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-50C (70 mg, 0,299 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (115 mg, 0,598 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (36,5 mg, 0,299 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (1,0 ml) se agregó quinolin-5-sulfonamida (68,4 mg, 0,329 mmol). Después de 16 horas, la reacción se diluyó con un pequeño trozo de hielo y se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1 N y se formó un precipitado. El precipitado se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno. El material crudo se absorbió en una pequeña cantidad de 10 % de metanol/diclorometano y se purificó con un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-51A

2-ciclobutil-6-metoxianilina

[000272] A una solución de 2-bromo-6-metoxianilina (1,539 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II)dicloruro y diclorometano (0,297 g, 0,364 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, luego se agregó por goteo una

solución 0,35 M en tetrahidrofurano de bromuro de ciclobutilzinc(II) (40 ml, 14,00 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se agregó solución de bromuro de ciclobutilzinc (24 ml) adicional y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (400 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener material crudo que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 1-60 % de metil *ter*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000273] A una suspensión enfriada (0 °C) de 2-ciclobutil-6-metoxianilina del Ejemplo I-51A (0,450 g, 2,54 mmol) en 40 % de HBr acuoso (1 ml) se agregó una solución de nitrito de sodio (0,175 g, 2,54 mmol) en agua (0,5 ml) por goteo, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 1 hora y luego se agregó a una solución de bromuro de cobre(I) (0,364 g, 2,54 mmol) en 40 % de HBr acuoso (1 ml). La mezcla se calentó hasta 85ºC durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con 3 x 50 ml de metil *ter*-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 obtener 2-bromo-1-ciclobutil-3-metoxibenceno crudo. A una solución del 2-bromo-1-ciclobutil-3-metoxibenceno crudo (0,090 g, 0,373 mmol) en tetrahidrofurano (1,866 ml) se agregó bis(dibencilidenaceton)paladio (4,29 mg, 7,47 µmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenilentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferrocen) (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 5,31 mg, 7,47 µmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,4 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (1,866 ml, 0,747 mmol) durante 5 minutos y la temperatura interna aumentó de 17,2 °C a 21,0 °C. La reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (130 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se filtró a

través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío para obtener material crudo que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 12 g con 1-40 % de metil *ter*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000274] Se disolvió metil 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilato del Ejemplo I-51B (0,028 g, 0,108 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), 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 de 3 horas, la reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 12 N (alrededor de 0,2 ml) hasta que el pH se volvió ácido. El material crudo se absorbió en metil *ter*-butil éter y se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000275] A una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-51C (20 mg, 0,081 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (31,1 mg, 0,162 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (9,92 mg, 0,081 mmol) en *N*,*N*-dimetilacetamida anhidra (0,4 ml) se agregó quinolin-5-sulfonamida (18,60 mg, 0,089 mmol). Después de 16 horas, la reacción se diluyó con un pequeño trozo de hielo y se inactivó con 0,25 ml de HCl acuoso 1 N y se formó un precipitado. El precipitado se lavó con hielo y se absorbió en 1,5 ml de metanol/dimetilsulfóxido, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8 (2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de

95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 Hz, 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-52A

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

[000276] A una solución de 2-(4-metoxifenil)propan-2-ol (CAS N.° 7428-99-1) (2,3 g, 13,84 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (13 ml) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (0,830 g, 20,76 mmol). Después de 30 minutos, se agregó yodometano (1,298 ml, 20,76 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 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 mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 20 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-52B

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

[000277] 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 durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla resultante se diluyó con 100 ml de metil *ter*-butil éter y los orgánicos se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 20 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-}H_2O)^+$.

Ejemplo I-52C

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

[000278] 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 agregó hidruro de sodio (0,147 g, 3,67 mmol). Después de 30 minutos, se agregó yodometano (0,230 ml, 3,67 mmol) se agregó y la reacción se agitó a 0 °C durante 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 mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato

[000279] A una solución de bis(dibencilidenaceton)paladio (0,022 g, 0,039 mmol) y Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,028 g, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se agregó 2-bromo-1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benceno del Ejemplo I-52C (0,364 ml, 1,956 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (9,78 ml, 3,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron 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 gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano con un gradiente de 0-50 % en un período de 15 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000280] El metil 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato 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 se calentó hasta 45 °C durante 2 horas y a 35 °C durante 16 horas.

La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1 N (alrededor de 5,5 ml) hasta pH ~5. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró, y el precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante 16 horas para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-52F

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-*N*-(quinolin-5-ilsulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000281] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-52E (0,100 g, 0,378 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 agregó quinolin-5-sulfonamida (0,079 g, 0,378 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter y se filtró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida

[000282] Una mezcla del Ejemplo I-49B (50 mg, 0,242 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina, ácido clorhídrico (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 durante 30 minutos. Se agregó 3a,7a-dihidro-1*H*-indazol-4-sulfonamida (58,0 mg, 0,291 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante dos horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró con un filtro de jeringa. El filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético)), lo cual proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. También se obtuvo 1-(1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfonamida. ^{1}H 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 I-54

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

Ejemplo I-54A

metil 1-(2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000283] A una mezcla de tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) (0,086 g, 0,094 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno (0,133 g, 0,187 mmol) y 1-bromo-2-metoxibenceno (2,313 ml, 18,71 mmol) en tetrahidrofurano (144 ml) en gas de nitrógeno se agregó 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 durante 16 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se agregaron 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 120 g, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en heptano para obtener el compuesto del título. MS (APCI+) *m*/*z* 207 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-54B

metil 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000284] Una solución de metil 1-(2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato (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 la noche. Los solventes se eliminaron al vacío y la capa acuosa resultante se diluyó con 85 ml de metil *ter*-butil éter. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentraron para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000285] Una mezcla del Ejemplo I-54B (4,88 g, 17,11 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) y metanol (35,0 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso 3 M (28,5 ml, 86 mmol), se calentó a 50 °C durante 3 horas y se concentró. El residuo se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó cuidadosamente hasta 1~2 mediante la adición de HCl acuoso 6 N. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000286] Una mezcla del Ejemplo I-54C (0,8 g, 2,95 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) (435 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se desgasificó al burbujear una corriente de nitrógeno a través de la suspensión, y se agregó bromuro de ciclobutilzinc(II) (0,5 M en tetrahidrofurano, 12 ml) con un filtro de jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g, que se eluyó con acetato de etilo/metanol (9:1) en heptano a un gradiente de 0-40 % para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxamida

[000287] Una mezcla del Ejemplo I-54D (50 mg, 0,203 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina, ácido clorhídrico (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 durante 30 minutos. Se agregó indolin-4-sulfonamida (40,7 mg, 0,203 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró con un filtro de jeringa. La

purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el Ejemplo I-54E. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. También se proporcionó el producto oxidado, el Ejemplo I-55.

Ejemplo I-55

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

[000288] El compuesto del título se obtuvo como un subproducto del Ejemplo I-54E. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000289] Una mezcla del Ejemplo I-54D (60 mg, 0,244 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina, ácido clorhídrico (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 durante 30 minutos. Se agregó *1H*-indazol-4-sulfonamida (58,2 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml). La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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). También se proporcionó 1-(1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfonamida. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000290] En un vial de 4 ml se agregó el Ejemplo I-30C (64 mg, 0,233 mmol) y clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (89 mg, 0,467 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (31,4 mg, 0,257 mmol) en diclorometano (1 ml). Se agregó quinolin-5-sulfonamida (53,5 mg, 0,257 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en metanol. La muestra se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético1, y luego se volvió a purificar con el método AA3 para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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-*1H* -indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000291] El Ejemplo I-58 se preparó como se describe en el Ejemplo I-62, mediante la sustitución de 1-metil-1*H* -indol-4-sulfonamida por 2-metilquinolin-8-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-59

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

[000292] El Ejemplo I-59 se preparó como se describe en el Ejemplo I-62, mediante la sustitución de 1-metil-1*H* -indol-7-sulfonamida por 2-metilquinolin-8-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-60

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

[000293] El Ejemplo I-60 se preparó como se describe en el Ejemplo I-62, mediante la sustitución de 1-metil-1*H* -indazol-7-sulfonamida por 2-metilquinolin-8-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-61

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

[000294] El Ejemplo I-61 se preparó como se describe en el Ejemplo I-62, mediante la sustitución de pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonamida por 2-metilquinolin-8-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-62

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000295] Se pesó 2-metilquinolin-8-sulfonamida (21,7 mg, 0,10 mmol, 1,0 eq) en un vial de 4 ml. Se agregó ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (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) disuelta en diclorometano (0,5 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se reconstituyó en dimetilsulfóxido/metanol (1:1). La muestra se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-63

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000296] Una mezcla del Ejemplo I-54D (60 mg, 0,244 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos, y se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (59,6 mg, 0,268 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas y se agitó a 45 °C durante 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 del ácido trifluoroacético proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-64

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000297] Una mezcla del Ejemplo I-49B (60 mg, 0,291 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (71,1 mg, 0,320 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas y se agitó a 45 °C durante 3 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró. La purificación mediante HTP con el método del ácido trifluoroacético proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-65

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-65A

etil 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000298] Una solución del Ejemplo I-31E (etil 1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (30 mg, 0,127 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) a 0 °C se trató por goteo con KOH 2 M en agua (635 µl, 1,270 mmol) durante 2 minutos, se agitó durante 5 minutos, se trató con dietil (bromodifluorometil)fosfonato (49,6 µl, 0,279 mmol) por goteo durante 2 minutos, se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y agua (25 ml). El metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 10 % a 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, $CDCl_3$) 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

ácido 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxílico

[000299] En un vial, una solución del Ejemplo I-65A (etil (1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilato) (20 mg, 0,070 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH acuoso 3 M (1,5 ml), se agitó a 80ºC durante 12 horas, se enfrió y se dividió en HCl acuoso 1 M (15 ml) y metil *ter*-butil éter (50 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000300] Una solución del Ejemplo I-65B (ácido 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (17,2 mg, 0,067 mmol), quinolin-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 la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (15 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H_2O] en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-66

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-66A

metil 1-(2,6-dihidroxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000301] Una solución del Ejemplo I-7A (metil 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilato) (1,03 g, 4,36 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se enfrió hasta -78 °C en nitrógeno, se trató por goteo con BBr_3 1 M en CH_2Cl_2 (4,5 ml, 4,5 mmol), se agitó a -78 °C durante 40 minutos, se trató adicionalmente con BBr_3 1 M en CH_2Cl_2 (4 ml, 4 mmol), se agitó a -78 °C durante 25 minutos, y se trató de una vez con HCl acuoso 1 M (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (25 ml). Las capas de CH_2Cl_2 combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 15 % a 50 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000302] Una solución del Ejemplo I-66B (metil 1-(2,6-dihidroxifenil)ciclopropancarboxilato) (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 al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (14,41 mg, 0,360 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se dividió en metil *ter*-butil éter (30 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con agua (5 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 5 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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)ciclopropan-1-carboxílico

[000303] En un vial, una solución del Ejemplo I-66B (metil (1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropancarboxilato (25 mg, 0,095 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se trató con NaOH acuoso 3 M (1,5 ml), se agitó a 80ºC durante 12 horas, se enfrió y se dividió en HCl acuoso 1 M (15 ml) y metil *ter*-butil éter (50 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000304] Una solución del Ejemplo I-66C, ácido 1-((2,6-dietoxifenil)ciclopropancarboxílico (22,8 mg, 0,091 mmol), quinolin-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 la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (15 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida

[000305] En un vial de 4 ml se agregó ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (20 mg, 0,081 mmol) del Ejemplo I-54D, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 agregó *ter*-butil *N*-*ter*-butoxicarbonil-*N*-(5-sulfamoil-2-quinolil)carbamato (37,8 mg, 0,089 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno. Se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se reconstituyó en dimetilsulfóxido/metanol y se purificó con el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético7. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóoxido-d_6:D_2O = 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 I-68

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000306] Una solución del Ejemplo I-12B (ácido 1-(5-ciclopropil-2-metoxif)enil)ciclopropancarboxílico) (21,4 mg, 0,092 mmol), 2-metilquinolin-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 la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en metil *ter*-butil éter (50 ml) y HCl acuoso 1 M (15 ml). La capa de metil *ter*-butil éter se lavó con HCl acuoso 0,2 M (15 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 25 % a 100 % [200:1:1 acetato de etilo:ácido fórmico:H_2O] en heptanos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-69

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000307] El Ejemplo I-69 se preparó como se describe en el Ejemplo I-34B, mediante la sustitución de ácido 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxílico del Ejemplo I-31G por el Ejemplo I-34B, y 2-metilquinolin-5-sulfonamida por quinolin-5-sulfonamida. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-70

1-(5-*ter*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000308] El Ejemplo I-70 se preparó como se describe en el Ejemplo I-34B, mediante la sustitución de 2-metilquinolin-5-sulfonamida por quinolin-5-sulfonamida. ^{1}H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000309] El Ejemplo I-71 se preparó como se describe en el Ejemplo I-35B, mediante la sustitución de 2-metilquinolin-5-sulfonamida por quinolin-5-sulfonamida. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-72

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

[000310] El Ejemplo I-72 se preparó como se describe en el Ejemplo I-57, mediante la sustitución de 2-metilquinolin-5-sulfonamida por quinolin-5-sulfonamida. ^{1}H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-73

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-73A

metil 1-(4-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000311] A una solución de Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,076 g, 0,107 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,061 g, 0,107 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a temperatura ambiente se le agregó 1-bromo-4-

metoxibenceno (0,669 ml, 5,35 mmol) seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (24,87 ml, 10,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron 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 gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano con un gradiente de 0-30 % en un período de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000312] Una solución de metil 1-(4-metoxifenil)ciclopropancarboxilato 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 durante 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 mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con 100 % de diclorometano para proporcionar un producto crudo que se purificó adicionalmente en un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente de 0-4 % de metanol/diclorometano durante un período de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000313] A una solución de metil 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxilato del Ejemplo I-73B (0,7 g, 2,455 mmol) en diclorometano (7,0 ml) a 0 °C se le agregó hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (7,36 ml, 7,36 mmol). La reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos y se inactivó con 20 ml de ácido cítrico acuoso 1 N. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente 0-4 % de metanol/diclorometano durante un período de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H-H_2O)^+$.

Ejemplo I-73D

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

[000314] 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 agregó hidruro de sodio (163 mg, 4,08 mmol). Después de 30 minutos, se agregó yodometano (0,255 ml, 4,08 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 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 mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxilato

[000315] A una solución de Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,028 g, 0,039 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,022 g, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se le agregó 2-bromo-1-metoxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropil)benceno del Ejemplo I-73D (0,53 g, 1,955 mmol) seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc (II) recién preparado (9,09 ml, 3,91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregaron 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 gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano con un gradiente de 0-60 % durante un período de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxílico

[000316] El metil 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxilato 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 la noche. La reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1 N (alrededor de 6 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000317] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-73F (80 mg, 0,290 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (60,3 mg, 0,290 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter y se filtró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-74

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000318] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxílico del Ejemplo I-73F (80 mg, 0,290 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (64,3 mg, 0,290 mmol).

Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter y se filtró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-75

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-75A

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

[000319] El compuesto del título se preparó como se describe en los procedimientos descritos en el Ejemplo I-3A al Ejemplo I-3D, mediante la sustitución de 3-(bromometil)-2-metoxiquinolina por 3-(bromometil)-5-ciclobutil-2-metoxipiridina.

Ejemplo I-75B

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000320] Una mezcla del Ejemplo I-75A (45 mg, 0,185 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (41,1 mg, 0,185 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos) proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 I-76

1-(2-metoxiquinolin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000321] Una mezcla de ácido 1-(2-metoxiquinolin-3-il)ciclopropancarboxílico (Ejemplo I-75A, 30 mg, 0,123 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (25,7 mg, 0,123 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 3 horas y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos), seguida de purificación mediante un cartucho de gel de sílice de 4 g proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-77A

2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno

[000322] A 2-bromo-4-metilfenol [N.° de CAS 6627-56-0] (2 g, 10,69 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (2,96 g, 21,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. 2-yodopropano (2,135 ml, 21,39 mmol) se agregó por goteo y la mezcla se agitó a 50ºC durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo (20 ml). La mezcla se filtró y el material se lavó con acetato de etilo (10 ml x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-40 % para proporcionar 2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno. ^{1}H 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

metil 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxilato

[000323] Al Ejemplo I-77A (2,10 g, 9,17 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano seco se le agregaron Q-Phos (pentafenil(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,130 g, 0,183 mmol) y tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) (0,168 g, 0,183 mmol). Se agregó una solución de

bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (45,8 ml, 18,33 mmol) en tetrahidrofurano (0,40 mmol/ml, 46 ml) con una cánula de acero inoxidable en presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregaron acetato de etilo y NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano con un 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)ciclopropancarboxílico

[000324] El Ejemplo I-77B (2,0 g, 8,05 mmol) e hidróxido de litio (1,93 g, 81 mmol) se agregaron a metanol (10 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante la noche. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen y el pH se ajustó hasta entre 0 ~ 1 mediante la adición de HCl acuoso 2 M. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxamida

[000325] Una mezcla del Ejemplo I-77C (100 mg, 0,427 mmol) y *N*^{1}-((etilimino)metilen)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (89 mg, 0,427 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 3 horas y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se filtró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos), seguida de purificación mediante un cartucho de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con metanol en acetato de etilo a un gradiente de 0-10 % para eliminar las sales, proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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 I-78

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

[000326] Una mezcla del Ejemplo I-77C (100 mg, 0,427 mmol) y N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 durante 30 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (95 mg, 0,427 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 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, CH_3CN/H_2O (0,1 % de ácido trifluoroacético), 5-95 %, 20 minutos), seguida de purificación mediante un cartucho de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con metanol en acetato de etilo a un gradiente de 0-10 % para eliminar las sales, proporcionó el compuesto del título. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida

[000327] El Ejemplo I-79 se preparó como se describe en el Ejemplo I-67, mediante la sustitución del ácido 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxílico del Ejemplo I-44B por el ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico. ^{1}H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-80

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000328] Se pesó quinolin-5-sulfonamida (22,6 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq) en un vial de 4 ml. Ácido 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxílico (Ejemplo I-86D, 25 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq), 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,10 mmol, 1,1 eq) y HCl de EDC (HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 34,4 mg, 0,18 mmol, 2,0 eq) se combinaron y se disolvieron en 0,4 ml de diclorometano. Esta solución de reserva se agregó al vial de 4 ml que contenía quinolin-5-sulfonamida. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente

de nitrógeno y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol. La mezcla se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético8 para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida

[000329] El Ejemplo I-81 se preparó como se describe en el Ejemplo I-67, mediante la sustitución del ácido 1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxílico [N.° de CAS 1260676-68-3] por el ácido 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-82

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000330] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,227 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (47,3 mg, 0,227 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material crudo se trituró con metanol (0,75 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000331] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico

(50 mg, 0,227 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (50,5 mg, 0,227 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos para obtener el producto crudo. El material crudo se trituró con metanol (1 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-84A

2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno

[000332] A una solución de 1-etil-4-metoxibenceno (2 ml, 14,10 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2,76 g, 15,51 mmol) y la reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se absorbió en agua (50 ml) y hexanos (100 ml). Los orgánicos se separaron y se secaron en sulfato de magnesio anhidro para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarbonitrilo

[000333] A un matraz de fondo redondo de 100 ml en nitrógeno se le agregaron BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 0,463 g, 0,744 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0), 0,341 g, 0,372 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (7,59 ml) y la mezcla se desgasificó y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Luego se agregó una solución desgasificada de 2-bromo-4-etil-1-metoxibenceno (1,497 ml, 9,30 mmol) del Ejemplo I-84A y ciclopropancarbonitrilo (1,345 ml, 13,95 mmol) en ciclopentil metil éter (18,98 ml) a la suspensión

catalizadora. A la mezcla se le agregó LiHMDS 1 M (bis(trimetilsilil)amida de litio, 27,9 ml, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano lentamente dentro de 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C durante 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 volvió a extraer dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 80 g con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000334] Se disolvió 1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropancarbonitrilo (0,681 g, 3,38 mmol) del Ejemplo I-84B en etanol (5 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (1,320 g, 33,0 mmol) en agua (2,500 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas. El solvente se redujo en volumen y el residuo se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl acuoso 6 M (6 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El material crudo se volvió a someter a las condiciones de reacción durante la noche para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-84D

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000335] A una solución de ácido 1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (55 mg, 0,250 mmol) del Ejemplo I-84C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (96 mg, 0,499 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (30,5 mg, 0,250 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) se le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (60 mg, 0,270 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con 1,0 ml de HCl acuoso 1 N y la reacción se filtró con un filtro de jeringa y se diluyó con dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de

ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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 I-85

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

Ejemplo I-85A

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

[000336] Se disolvió metil 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxilato (0,5 g, 1,754 mmol, Ejemplo I-I-73B) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y agua (3 ml) y se lo trató con hidróxido de sodio (0,351 g, 8,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35ºC durante la noche, se concentró al vacío y se inactivó con ácido cítrico acuoso 1N (alrededor de 10 ml) hasta un pH de ~ 5. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y hexanos y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-85B

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

[000337] A una solución de ácido 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (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 en nitrógeno en un vial seco de 20 ml se le agregó trietilamina (0,072 ml, 0,516 mmol) seguida de tamices moleculares de 4Å (0,13 g). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se agregó difenilfosforazidato (0,087 ml, 0,406 mmol). La mezcla se agitó otros 15 minutos a temperatura ambiente y durante 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 gel de sílice de 12 g con 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante 12 minutos para proporcionar el compuesto del

título. ^{1}H 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

ter-butil (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato

[000338] Una suspensión de NaH (25,9 mg, 0,649 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (1,5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó *ter*-butil (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)carbamato del Ejemplo I-85B (148 mg, 0,432 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se agregó yodometano (0,035 ml, 0,562 mmol) puro por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con cloruro de amonio acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta secarse. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 10 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

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

[000339] A un matraz de fondo redondo de 100 ml en nitrógeno se le agregaron BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 19,58 mg, 0,031 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0), 14,39 mg, 0,016 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (321 µl). La mezcla se desgasificó y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Una solución desgasificada de *ter*-butil (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato (140 mg, 0,393 mmol) del Ejemplo I-85C y ciclopropancarbonitrilo (56,8 µl, 0,589 mmol) en ciclopentil metil éter (802 µl) se agregó a la suspensión catalizadora. Luego a la mezcla se le agregó LiHMDS 1 M (bis(trimetilsilil)amida de litio, 1179 µl, 1,179 mmol) en tetrahidrofurano lentamente dentro de 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80ºC durante 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 volvió a extraer dos veces con 10 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un

gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Ejemplo I-85E

ácido 1-(5-(1-((*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclopropil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico

[000340] Se disolvió *ter*-butil (1-(3-(1-cianociclopropil)-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamato (75 mg, 0,219 mmol) del Ejemplo I-85D en etanol (0,5 ml). Se agregó 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 durante 5 días. El solvente se redujo en volumen y el residuo se acidificó con ácido cítrico acuoso 1 M (2 ml). El precipitado resultante se extrajo con diclorometano. Los orgánicos se concentraron y se purificaron en un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 20-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Ejemplo I-85F

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

[000341] A una solución de ácido 1-(5-(1-((*ter*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclopropil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxílico (31 mg, 0,086 mmol) del Ejemplo I-85E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (17,86 mg, 0,086 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos para obtener el intermediario Boc. El intermediario se trató con 0,2 ml de diclorometano y ácido trifluoroacético (0,4 ml, 5,19 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con 4 ml de dietiléter. El precipitado resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título

como la sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-86A

1-ciclobutil-3,5-dimetoxibenceno

[000342] En un matraz de 250 ml, se disolvió 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (2 g, 9,21 mmol) [N.° de CAS 20469-65-2] en tetrahidrofurano (120 ml) y se lo trató con acetato de paladio(II) (0,207 g, 0,921 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,378 g, 0,921 mmol), seguido de la adición por goteo durante unos minutos de bromuro de ciclobutilzinc(II) 0,5 M (23,96 ml, 11,98 mmol) en tetrahidrofurano con un embudo de adición a temperatura ambiente. Después de 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 orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI+) *m*/*z* 193 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-86B

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

[000343] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió 1-ciclobutil-3,5-dimetoxibenceno (1,7 g, 8,84 mmol) del Ejemplo I-86A en diclorometano (25 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó *N*-bromosuccinimida (1,574 g, 8,84 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 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 orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo=1/10) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) 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

metil 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilato

[000344] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo I-1B,

mediante la sustitución de 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)ciclopropancarboxílico

[000345] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió metil 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilato (3,8 g, 13,09 mmol) del Ejemplo I-86C en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) y se agregó hidróxido de sodio acuoso 10 M (42,3 ml, 423 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70ºC durante 32 horas, se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso 6 N 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 secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con *ter*-butil metil éter (20 ml). El material se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título. ^{1}HNMR: (400 MHz, $CDCl_3$) 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

[000346] A una solución de ácido 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxílico (87 mg, 0,315 mmol) del Ejemplo I-86D, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (61,8 mg, 0,315 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1 N y los orgánicos crudos se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A). El material se lavó con acetato de etilo, éter y metanol para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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}ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-87A

2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno

[000347] A 2-bromo-4-metilfenol (2 g, 10,69 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (2,96 g, 21,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se agregó 2-yodopropano (2,135 ml, 21,39 mmol) por goteo, y la mezcla se calentó hasta 50ºC durante 16 horas con agitación. Se agregó acetato de etilo (20 ml), la reacción se filtró y el material se enjuagó con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-40 % para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000348] A 2-bromo-1-isopropoxi-4-metilbenceno (2,10 g, 9,17 mmol) del Ejemplo I-87A en 10 ml de tetrahidrofurano seco se le agregaron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno), 0,130 g, 0,183 mmol) y tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0) (0,168 g, 0,183 mmol). Se agregó una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (45,8 ml, 18,33 mmol) en tetrahidrofurano (0,40 mmol/ml, 46 ml) con una cánula de acero inoxidable en presión de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregaron 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 gel de sílice de 40 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un 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)ciclopropancarboxílico

[000349] Una mezcla de metil 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (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 agitó a 40 °C durante 16 horas. El solvente se redujo a la mitad y se ajustó hasta pH ~ 1 mediante la adición de HCl acuoso 6M. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)quinolin-5-sulfonamida

[000350] Se disolvió 5-bromo-2-cloroquinolina (8 g, 33,0 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (33,0 ml). Se agregó dialilamina (12,22 ml, 99 mmol) y la solución resultante se calentó a 100ºC durante 30 horas, mediante la adición de más porciones (3 x 8 ml) de alilamina repartidas durante ese período de tiempo. La reacción se redujo en volumen, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con metil *ter*-butil éter (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron en sulfato de sodio. Después de la filtración, el solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con 0-5 % de acetato de etilo en hexanos para obtener *N*,*N*-dialial-5-bromoquinolin-2-amina (10 g, 33,0 mmol). La *N*,*N*-dialial-5-bromoquinolin-2-amina se disolvió en tetrahidrofurano (165 ml) y la solución se enfrió hasta <-70 °C antes de la adición de *n*-butillitio (2,5 M en hexano, 14,45 ml, 36,3 mmol) por goteo durante aproximadamente 5 minutos, y se mantuvo una temperatura interna por debajo de -68 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 minutos a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de SO_2 (g). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfinato de litio (9,71 g, 33,0 mmol). El 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfinato de litio luego se disolvió en agua (66,0 ml) y se agregaron acetato de sodio trihidrato (6,29 g, 46,2 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (5,22 g, 46,2 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron 2 ml de tetrahidrofurano y se continuó agitando durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 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 en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 40 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxamida

[000351] A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (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)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamina (82 mg, 0,427 mmol) en diclorometano (1 ml) se le agregó 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfonamida (78 mg, 0,257 mmol) del Ejemplo I-87D. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1N. Los orgánicos se purificaron con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida

[000352] *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isopropoxi-5-metilfenil)ciclop ropancarboxamida (30 mg, 0,058 mmol) se disolvió en etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml), se desgasificó con una corriente burbujeante de nitrógeno y se trató con $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodio(I), 2,67 mg, 2,89 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después de 5 horas, el solvente se redujo en volumen y la reacción se filtró. El precipitado se lavó con éter para obtener material crudo que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-88A

1-(4-metoxifenil)ciclobutanol

[000353] La solución de bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (121 ml, 60,5 mmol) se enfrió hasta -78ºC antes de la adición por goteo de ciclobutanona (4,76 ml, 63,7 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se diluyó con metil *ter*-butil éter. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000354] A una solución enfriada (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 le agregó hidruro de sodio (2,390 g, 59,8 mmol) y la reacción se agitó a 5 °C durante una hora. Se agregó yodometano (4,96 ml, 80 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó agua y la solución se diluyó con metil *ter*-butil éter (400 ml). La capa orgánica se separó y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 (dtt, 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

[000355] 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 durante 3 horas. El solvente se evaporó al

vacío. El material crudo se trituró con diclorometano y se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-88D

metil 1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilato

[000356] A una solución de Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,052 g, 0,074 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,042 g, 0,074 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) a temperatura ambiente se le agregó 2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno (1 g, 3,69 mmol) del Ejemplo I-88C seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (16,39 ml, 7,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron 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 gel de sílice de 40 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano con un gradiente de 0-50 % en un período de 15 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-88E

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

[000357] Se disolvió metil 1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilato (0,29 g, 0,999 mmol) del Ejemplo I-88D en tetrahidrofurano (1,5 ml), metanol (1,500 ml) y agua (1,500 ml) y se lo trató con hidróxido de sodio (0,200 g, 4,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35ºC durante la noche, y la reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico 1N (alrededor de 2,5 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000358] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-(metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,217 mmol) del Ejemplo I-88E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (45,2 mg, 0,217 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1 N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (3 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-89A

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

[000359] A un matraz de fondo redondo de 250 ml en nitrógeno se le agregaron BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,033 g, 1,658 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenaceton)dipaladio(0), 0,759 g, 0,829 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (16,92 ml). La mezcla se desgasificó y se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Se agregó una solución desgasificada de 2-bromo-1-etoxi-4-metilbenceno (4,459 ml, 20,73 mmol) [N.° de CAS 103260-55-5] y ciclopropancarbonitrilo (3,00 ml, 31,1 mmol) en ciclopentil metil éter (42,3 ml) a la suspensión catalizadora. A esta mezcla se le agregó (bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (62,2 ml, 62,2 mmol) en tetrahidrofurano lentamente dentro de 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente

y se diluyó con metil *ter*-butil éter (200 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (140 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer dos veces con 250 ml de metil *ter*-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron a través de un tapón de gel de sílice y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 120 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 60 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000360] Se disolvió 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarbonitrilo (2,865 g, 14,24 mmol) del Ejemplo I-89A en etanol (10 ml). Se agregó una solución de hidróxido de sodio (5,392 g, 135 mmol) en agua (5,00 ml), y la mezcla resultante se calentó a 90 °C. Después de 1 hora, se agregó etanol adicional (10 ml) y la reacción continuó calentándose a 90ºC durante 72 horas. La reacción se vertió en una solución enfriada con hielo de cloruro de hidrógeno acuoso 6 N (23,13 ml, 139 mmol) a pH ácido. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida

[000361] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (0,1 g, 0,454 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 agregó 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfonamida (0,138 g, 0,454 mmol) del Ejemplo I-87D. Después de 1 hora, la reacción se inactivó con 1 ml de HCl acuoso 1N y se colocó en un tubo extractor acuoso/orgánico con diclorometano. El solvente se eliminó para obtener *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxamida cruda. La *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxamida cruda se desprotegió mediante dilución con 0,5 ml de etanol y 0,5 ml de agua, desgasificación con nitrógeno y adición de $RhCl(PPh_3)_3$

(catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodio(I), 3,4 mg, 3,67 µmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. Se agregó $RhCl(PPh_3)_3$ adicional (10 mg) y la mezcla se agitó a 100ºC durante otras 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A). El material se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-90A

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

[000362] A una solución enfriada (baño de hielo/salmuera) de bromuro de (4-metoxifenil)magnesio 0,5 M (102 ml, 51,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le agregó oxetan-3-ona (3,061 g, 42,5 mmol) por goteo, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0 °C. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 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 *ter*-butil éter (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se trituró con dietiléter. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 80 g con un gradiente de 5-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(2M+NH_4)^+$, 383 $(2M+Na)^+$.

Ejemplo I-90B

3-(4-metoxifenil)oxetano

[000363] A una solución enfriada (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 le agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (7,90 ml, 102 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de alrededor de 4 horas, la reacción se inactivó al verterla lentamente en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) que se agitaba rápidamente y cuando el burbujeo había disminuido (pH ligeramente básico) la solución se diluyó con metil *ter*-butil éter (500 ml). La capa orgánica se separó y se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000364] A una solución de 3-(4-metoxifenil)oxetano (1,45 g, 8,83 mmol) del Ejemplo I-90B en acetonitrilo (25 ml) se le agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona (1,729 g, 9,71 mmol) y la reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó 1-bromopirrolidin-2,5-diona adicional (0,891 g) y se continuó la agitación durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se absorbió en agua (50 ml) y hexanos (100 ml). Los orgánicos se eliminaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 80 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropancarboxilato

[000365] A una solución de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)oxetano (1,100, 4,52 mmol) del Ejemplo I-90C en tetrahidrofurano (5 ml) se le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,052 g, 0,090 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,064 g, 0,090 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,4M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (20,11 ml, 9,05 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se inactivó con cloruro de amonio acuoso

saturado (50 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (400 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 80 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000366] Se disolvió metil 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropancarboxilato (1,141 g, 4,35 mmol) del Ejemplo I-90D en tetrahidrofurano (3,0 ml), metanol (3,0 ml) y agua (3,0 ml), se lo trató con hidróxido de sodio (1,218 g, 30,4 mmol) y se lo agitó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso concentrado (alrededor de 2,5 ml) hasta que el pH fue ácido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000367] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropancarboxílico (53 mg, 0,213 mmol) del Ejemplo I-90E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (50 mg, 0,240 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1 N y la reacción se pasó a través de un tubo extractor acuoso/orgánico con diclorometano. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de

95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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-*1H* -indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-91A

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

[000368] 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 durante 15 horas El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se agregó a 500 ml de metil *ter*-butil éter y se lavó con 50 ml de agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los orgánicos se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron 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

[000369] 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 le agregó por goteo una solución de cloruro de metansulfonilo (3,53 ml, 45,3 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro con una cánula. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó por goteo 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (13,67 ml, 91 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice, se concentró al vacío y se purificó con un cartucho de gel de sílice de 120 g con 10 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-*1H*-indol

[000370] 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 la noche. La mezcla de reacción se purificó con un cartucho de gel de sílice de 80 g con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000371] Una solución de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (0,978 g, 4,66 mmol) del Ejemplo I-91C, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1,4-diio-1,4-disulfinato (0,671 g, 2,79 mmol), $PdCl_2(AmPhos)_2$ (bis(di-*ter*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloropaladio(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 la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para obtener 1-(*ter*-butoxicarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfinato crudo. A la solución se le agregaron 40 ml de agua y 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 durante 72 horas. Se agregaron acetato de sodio (0,458 g, 5,59 mmol) y ácido (aminooxi)sulfónico (0,632 g, 5,59 mmol) adicionales. Después de 4 horas, se agregó base de Hunig (2 ml) para que la mezcla de reacción se vuelva más básica, y se agregó ácido (aminooxi)sulfónico adicional (0,632 g, 5,59 mmol). Una hora después, el solvente se redujo en volumen y la mezcla se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 40 g con un sistema de solventes de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000372] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,272 mmol) del Ejemplo I-89B, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metil-1*H*-indol-4-

sulfonamida (57,3 mg, 0,272 mmol) del Ejemplo I-91D. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se inactivó con 0,5 ml de HCl acuoso 1N. El material crudo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano y el producto resultante se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 I-92

N-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida

[000373] A una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxílico (33 mg, 0,124 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfonamida (47 mg, 0,155 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con 0,2 ml de HCl acuoso 1N y se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-isobutoxi-2-metoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxamida. Se disolvió *N* -((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-isobutoxi-2-metoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxamida en etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml), se desgasificó con una corriente burbujeante de nitrógeno y se trató con $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodio(I), 3,2 mg, 3,46 µmol). La reacción se agitó a 100ºC. Después de 4 horas, se agregó $RhCl(PPh_3)_3$ (1 mg) y se continuó la agitación con calentamiento durante la noche. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se trituró con éter. El precipitado se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-93A

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

[000374] A 2-bromo-4-metilfenol (1,3 ml, 10,63 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (2,94 g, 21,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de agregar 3-bromooxetano (2,91 g, 21,25 mmol) por goteo. La reacción se calentó a 50ºC durante 72 horas con agitación. Se agregó acetato de etilo (100 ml) y se filtró la reacción. El material se lavó con acetato de etilo (50 ml) dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-40 % para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000375] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,082 g, 0,142 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,101 g, 0,142 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y luego se agregó por goteo una solución 0,54M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (26,3 ml, 14,18 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (400 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 80 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000376] Se disolvió metil 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropancarboxilato (1,84 g, 7,01 mmol) del Ejemplo I-93B en tetrahidrofurano (5 ml), 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 durante 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, diluido con hielo) hasta que el pH fue ácido. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El material se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000377] A una solución de ácido 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,266 mmol) del Ejemplo I-93C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (55,4 mg, 0,266 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se inactivó con 0,3 ml de HCl acuoso 1N. El material crudo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano y el producto resultante se trituró con éter y luego metanol para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 I-94

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000378] El Ejemplo I-94 se preparó como se describe en el Ejemplo I-26, mediante la sustitución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropan-1-carboxílico por el Ejemplo I-26B. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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 I-95

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-95A

(*R*)-2-bromo-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-4-metilbenceno

[000379] En un matraz de 100 ml se agregó 2-bromo-4-metilfenol (0,897 g, 4,60 mmol) y trifenilfosfina (1,932 g, 7,37 mmol) en tetrahidrofurano (23,02 ml). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente, en nitrógeno, y se agregó DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo, 1,433 ml, 7,37 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó brevemente en nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregó (*S*)-1-metoxipropan-2-ol (0,415 g, 4,60 mmol) por goteo a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 30 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*)-metil 1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000380] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,016 g, 0,027 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,019 g, 0,027 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y luego se agregó

por goteo una solución 0,54M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (5,00 ml, 2,70 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se agregaron 3 ml de reactivo ZnBr adicional y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (200 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000381] Se disolvió (*R*)-metil 1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (0,251 g, 0,902 mmol) del Ejemplo I-95B 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 durante 45 minutos. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso concentrado (alrededor de 4 ml, diluido con hielo) hasta que el pH fue ácido. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se azeotropó con tolueno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000382] A una solución de ácido (*R*)-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (59 mg, 0,223 mmol) del Ejemplo I-95C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (46,5 mg, 0,223 mmol). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con 0,3 ml de HCl acuoso 1N. El material crudo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano y el producto resultante se trituró con éter y luego una pequeña cantidad de metanol para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-96A

N-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamida

[000383] A una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (35 mg, 0,140 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfonamida (52 mg, 0,171 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 0,3 ml de HCl acuoso 1N y se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida

[000384] Se desgasificó una solución de etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) mediante burbujeo con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agregó a una mezcla de *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamida (73 mg, 0,137 mmol) del Ejemplo I-96A y $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodio(I), 4,3 mg, 4,65 µmol) en nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se

filtró y el material resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida

[000385] A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (35 mg, 0,149 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfonamida (47 mg, 0,155 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con 0,3 ml de HCl acuoso 1N y se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamida. La *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-isopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamida se combinó con $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodio(I), 3,2 mg, 3,46 µmol) en una solución desgasificada de etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se filtró y el material resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida

[000386] A una solución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (35 mg, 0,133 mmol), clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-(dialilamino)quinolin-5-sulfonamida (46 mg, 0,152 mmol) del Ejemplo I-87D. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de HCl acuoso 1 N y se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxamida. La *N*-((2-(dialilamino)quinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-etil-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxamida se combinó con $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizador de Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodio(I), 3,2 mg, 3,46 µmol) en una solución desgasificada de etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) en nitrógeno. La reacción se calentó hasta 100 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se filtró y el material resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000387] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,205 mmol) del Ejemplo I-103E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (42,7 mg, 0,205 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 10 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material crudo se trituró con metanol (0,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-100A

2-bromo-4-cloro-1-(difluorometoxi)benceno

[000388] Se disolvió 2-bromo-4-clorofenol (3,82 g, 18,4 mmol) en acetonitrilo (92 ml). La suspensión resultante se enfrió hasta <-25ºC en un baño de acetona-hielo seco y se agregó dietil (bromodifluorometil)fosfonato (4,91 ml, 27,6 mmol), seguido de la adición por goteo de hidróxido de potasio (20,66 g, 368 mmol) a una tasa tal que la temperatura se mantuvo por debajo de -15 °C. Una vez completada la adición (<5 minutos), la reacción se agitó durante 15 minutos adicionales y se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con metil *ter*-butil éter, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con 0-10 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000389] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,040 g, 0,069 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,049 g, 0,069 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,54M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,76 ml, 6,89 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (200 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener un material crudo que se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000390] Una solución de metil 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)ciclopropancarboxilato (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 durante 5 minutos. Se agregó por goteo dimetilzinc (1,880 ml, 1,880 mmol), 1M en tetrahidrofurano. Después de 30 minutos, se agregó solución de dimetilzinc adicional (1 ml, 1 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 50ºC. Después de 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 *ter*-butil éter. Los orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 5-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000391] A una solución de ácido 1-(2-difluorometoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (58 mg, 0,239 mmol) del Ejemplo I-100C, clorhidrato

de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (70 mg, 0,336 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con 0,3 ml de HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano (3 x 1 ml). Los extractos se concentraron y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-101A

metil 2-(4-etoxifenil)-2-metilpropanoato

[000392] Se preparó una solución de bromuro de (1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)zinc(II) recién preparado (146 ml, 21,93 mmol) al tratar una suspensión de zinc (5,42 g, 83 mmol) en tetrahidrofurano (153 ml) con bromo (0,569 ml, 11,05 mmol) y tratar la solución a temperatura ambiente con la adición por goteo de metil 2-bromo-2-metilpropanoato (10,0 g, 55,2 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disolvió 1-bromo-4-etoxibenceno (2,132 ml, 14,62 mmol) en tetrahidrofurano (58,5 ml) y se agregaron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,208 g, 0,292 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,168 g, 0,292 mmol). La solución de bromuro de (1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)zinc(II) recién preparado (146 ml, 21,93 mmol) se agregó por goteo, y se mantuvo una ligera exotermia de ~ 3 °C. La reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (0,5 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se cargó directamente en una columna de

gel de sílice de 120 g y se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropanoato

[000393] Una solución de metil 2-(4-etoxifenil)-2-metilpropanoato (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 durante 2 horas. La reacción se diluyó con 200 ml de metil *ter*-butil éter y se inactivó con 100 ml de solución de NaOH acuoso al 5 %. La capa orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta ~ 20 ml y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 30 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000394] A una solución enfriada (<5 °C) de metil 2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropanoato (1,25 g, 4,15 mmol) del Ejemplo I-101B en tetrahidrofurano (8,30 ml) se le agregó una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M (2,91 ml, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano durante 10 minutos, y se mantuvo una temperatura interna <10 °C. Después de 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 se formaron dos capas transparentes. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000395] A una solución enfriada (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 le agregó hidruro de sodio (0,242 g, 6,04 mmol) y la reacción se agitó a 5 °C durante una hora. Se agregó yodometano (0,501 ml, 8,05 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó agua lentamente para inactivar la reacción y la solución se diluyó con metil *ter*-butil éter (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato

[000396] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,032 g, 0,056 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,040 g, 0,056 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 10 minutos. Una solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,45 M, 12,38 ml, 5,57 mmol) se agregó por goteo durante 5 minutos y la temperatura aumentó lentamente desde 19-23 °C. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se agregó bromuro de (1-metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) adicional (12,38 ml, 5,57 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (400 ml). Los orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó, mediante elución en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000397] Se disolvió metil 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato (0,843 g, 2,75 mmol) del Ejemplo I-101E 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 durante 15 horas. La reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 2N (alrededor de 8 ml) hasta 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. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000398] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico (72 mg, 0,246 mmol) del Ejemplo I-101F, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (56 mg, 0,269 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-102A

1-(4-etoxifenil)ciclobutanol

[000399] A una solución enfriada (baño de hielo/NaCl) de bromuro de (4-etoxifenil)magnesio 1M (50 ml, 50,0 mmol) se le agregó ciclobutanona (3,25 g, 45,5

mmol) por goteo, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0 °C. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 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 *ter*-butil éter (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000400] A una solución enfriada (baño de hielo) de 1-(4-etoxifenil)ciclobutanol (8,74 g, 45,5 mmol) del Ejemplo I-102A en tetrahidrofurano (91 ml) se le agregó hidruro de sodio (3,09 g, 77 mmol) y la reacción se agitó a 5 °C durante una hora. Se agregó yodometano (6,23 ml, 100 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregó agua lentamente para inactivar la reacción y la solución se diluyó con metil *ter*-butil éter (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a 20 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000401] 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 durante 18 horas y se calentó hasta 40 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de metil *ter*-butil éter y se inactivó con 10 ml de 5 % de NaOH acuoso. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró, se concentró hasta ~ 20 ml y se filtró nuevamente. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos (0 a

30 %) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilato

[000402] A una solución de 2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benceno (230 g, 0,807 mmol) del Ejemplo I-102C en tetrahidrofurano (2 ml) se le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (9,28 g, 0,016 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (11,46 g, 0,016 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 10 minutos. Una solución en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,45 M, 4 ml, 1,800 mmol) se agregó por goteo durante 5 minutos y la temperatura aumentó lentamente desde 19-23 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) adicional (2 ml, 0,90 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (100 ml). Los orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000403] Se disolvió metil 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilato (0,160 g, 0,526 mmol) del Ejemplo I-102D en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) y se lo trató con hidróxido de sodio (0,122 g, 3,05 mmol) y se lo agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 2 N (alrededor de 1,5 ml) hasta pH ~ 5. El agua se eliminó mediante filtración y el material se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 (dtt, 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000404] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxílico (72 mg, 0,248 mmol) del Ejemplo I-102E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (55 mg, 0,264 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-103A

1-(3-bromo-4-etoxifenil)etanona

[000405] A una solución de 1-(4-etoxifenil)etanona (10 g, 60,9 mmol) en metanol (70 ml) y agua (7 ml) se le agregó dibromo (3,28 ml, 63,9 mmol) por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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 un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 100 % de diclorometano durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000406] A una solución de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (2,98 ml, 8,93 mmol) y tetrahidrofurano (3 ml) a -30 °C se le agregó por goteo 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 durante 90 minutos a -15 °C y 1 hora a -5 °C. La mezcla se inactivó con ácido acético (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 gel de sílice de 40 g que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H-H_2O)^+$.

Ejemplo I-103C

2-bromo-1-etoxi-4-(2-etoxipropan-2-il)benceno

[000407] 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 le agregó hidruro de sodio (154 mg, 3,86 mmol). Después de 30 minutos, se agregó yodoetano (481 mg, 3,09 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 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 un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H-CH_3CH_2OH)^+$.

Ejemplo I-103D

metil 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato

[000408] A una solución de bis(dibencilidenaceton)paladio (0,015 g, 0,027 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno, 0,019 g, 0,027 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le agregó 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 de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (5,96 ml, 2,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se agregó otro equivalente de reactivo Zn (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 16 horas. Se agregó otro equivalente de reactivo Zn (3 ml) y la reacción se agitó un total de 4 días a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas y se calentó a 70 °C durante 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, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptanos a un gradiente de 0-100 % durante un período de 12 minutos para obtener el producto crudo. El material crudo se volvió a someter a cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 100 % de diclorometano durante 7 minutos seguido de 100 % de acetato de etilo durante 2 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H-CH_3CH_2OH)^+$.

Ejemplo I-103E

ácido 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico

[000409] Se disolvió metil 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato (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 durante 16 horas, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1N (alrededor de 2,5 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y se filtró. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000410] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,171 mmol) del Ejemplo I-103E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (40 mg, 0,180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso 2 N (0,2 ml) y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos para proporcionar el material crudo. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-104A

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

[000411] 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 le agregó hidruro de sodio (123 mg, 3,09 mmol), 60 % en peso en aceite mineral. Después de 30 minutos, se agregó yodometano (0,193 ml, 3,09 mmol) y la reacción se agitó a 20 °C durante 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 mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-104B

metil 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato

[000412] A una solución de bis(dibencilidenaceton)paladio (0,016 g, 0,028 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno (0,020 g, 0,028 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente se le agregó 2-bromo-1-etoxi-4-(2-

metoxipropan-2-il)benceno (0,385 g, 1,409 mmol) del Ejemplo I-104A en 1 ml de tetrahidrofurano seguido de una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (6,26 ml, 2,82 mmol). Después de 3 horas, se agregó reactivo Zn adicional (3 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregó reactivo Zn adicional (3 ml) y la reacción se agitó un total de 4 días a temperatura ambiente y se calentó a 50 °C durante 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 gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-100 % durante un período de 12 minutos para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-104C

ácido 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico

[000413] Se disolvió metil 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato (0,345 g, 1,180 mmol) del Ejemplo I-104B en tetrahidrofurano (1,5 ml), metanol (1,500 ml) y agua (1,500 ml), y se lo trató con hidróxido de sodio (0,236 g, 5,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35ºC durante 16 horas, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1N (alrededor de 3 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión 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 mediante azeótropo con tolueno (3 x 2 ml) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000414] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,180 mmol) del Ejemplo I-104C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (40 mg, 0,180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos para proporcionar el compuesto del título crudo. El material crudo se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000415] A una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxílico (55 mg, 0,189 mmol) del Ejemplo I-102E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (40 mg, 0,180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos para obtener el producto, que se trituró con dietiléter y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000416] El Ejemplo I-93C (49,2 mg, 0,20 mmol, 1,1 eq) se pesó en un vial de 4 ml. HCl de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (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 agregaron al vial que contenía el ácido carboxílico. Se agregó una suspensión de 2-metilquinolin-5-sulfonamida (0,8 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol. La mezcla se purificó mediante el método de HPLC/MS de fase inversa preparativa ácido trifluoroacético6 para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000417] El Ejemplo I-107 se preparó como se describe en el Ejemplo I-106, mediante la sustitución del Ejemplo I-95C por el Ejemplo I-93C. ^{1}H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-d_6:D_2O = 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-108A

6-isobutoxi-*N*,*N*-dimetilpiridin-3-amina

[000418] 5-bromo-2-isobutoxipiridina (0,507 g, 2,203 mmol) [N.° de CAS 1251385-87-1] se combinó con una solución al 40 % en peso de dimetilamina (3,65 g, 32,4 mmol) en agua y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante cinco minutos. Se agregaron 3 cápsulas de catalizador HPMC (cada una con 1,2 mg de alil paladio, 4,5 mg de cBRIDP (di-*ter*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina) y 110 mg de *ter*-butóxido de potasio) y la reacción se calentó hasta 50 °C durante 3

horas. La reacción se calentó a 50ºC durante 24 horas y se agregaron 40 % de dimetilamina acuosa (3,65 g, 32,4 mmol) y 2 cápsulas más de catalizador HPMC. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió y se absorbió en acetato de etilo y salmuera. Los orgánicos se separaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000419] 6-isobutoxi-*N*,*N*-dimetilpiridin-3-amina (0,152 g, 0,782 mmol) del Ejemplo I-108A se combinó con 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0,167 g, 0,939 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se redujo en volumen, y la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con metil *ter*-butil éter (100 ml). Los orgánicos se separaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxilato

[000420] A una solución de 2-bromo-6-isobutoxi-*N*,*N*-dimetilpiridin-3-amina (62 g, 0,227 mmol) del Ejemplo I-108B en tetrahidrofurano (6 ml) se le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (2,61 mg, 4,54 µmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno), 3,23 mg, 4,54 µmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 10 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,926 ml, 0,454 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml) y los orgánicos se separaron y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 12 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000421] A una solución de metil 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxilato (53 mg, 0,181 mmol) del Ejemplo I-108C en tetrahidrofurano (0,5 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se le agregó hidróxido de sodio (43 mg, 1,075 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. El solvente se redujo en una corriente de nitrógeno y la reacción se inactivó con 0,55 ml de ácido cítrico acuoso 2 N. La capa acuosa se eliminó con una pipeta y el material resultante se lavó con agua (2 x 1 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 (ESII+) *m*/*z* 279 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-108E

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000422] A una solución de ácido 1-(3-(dimetilamino)-6-isobutoxipiridin-2-il))ciclopropancarboxílico (48 mg, 0,172 mmol) del Ejemplo I-108D, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (35,9 mg, 0,172 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2 N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material crudo se trituró con metanol y se filtró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-109A

3-bromo-2-isobutoxipiridina

[000423] Se combinaron 3-bromo-2-fluoropiridina (1,06 g, 6,02 mmol) y 2-metilpropan-1-ol (0,577 ml, 6,25 mmol) y se agregó por goteo una solución 1M de 2-metilpropan-2-olato de potasio (7,23 ml, 7,23 mmol) en tetrahidrofurano, y la temperatura aumentó desde 20-35 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con metil *ter*-butil éter (500 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se sometió a cromatografía con un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 5-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilato

[000424] A una solución de 3-bromo-2-isobutoxipiridina (1,287 g, 5,59 mmol) del Ejemplo I-109A en tetrahidrofurano (6 ml) se le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,064 g, 0,112 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,080 g, 0,112 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 10 minutos. Una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12 ml, 5,88 mmol) se agregó por goteo durante 5 minutos y la temperatura aumentó lentamente desde 24,4-34,2 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) adicional (5 ml, 2,45 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (200 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(5-bromo-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilato

[000425] Metil 1-(2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilato (1,17 g, 4,69 mmol) del Ejemplo I-109B se combinó con 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0,971 g, 5,46 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 19 horas. La reacción se enfrió, se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con metil *ter*-butil éter (200 ml). Los orgánicos se separaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilato

[000426] Metil 1-(5-bromo-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilato (0,449 g, 1,368 mmol) del Ejemplo I-109C se combinó con fosfato de potasio (0,926 g, 4,36 mmol) y DAVEPHOS-PD-G3 (metansulfonato 2-diciclohexilfosfino-2-(*N*,*N*-dimetilamino)bifenil(2′-amino-1,1′-bifenil-2-il)paladio(II), 0,104 g, 0,137 mmol) y se colocó en nitrógeno. Se agregó dimetilamina (6 ml, 12,00 mmol) 2 M en tetrahidrofurano y la mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 3 minutos. La reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante 72 horas. La reacción se enfrió y el solvente se redujo en una corriente de nitrógeno. Los orgánicos se filtraron y se purificaron con un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000427] A una solución de metil 1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilato (350 mg, 1,197 mmol) del Ejemplo I-109D en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y agua (3 ml) se le agregó hidróxido de sodio (403 mg, 10,08

mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. El solvente se redujo en una corriente de nitrógeno y la reacción se inactivó con 4,3 de ácido cítrico acuoso 2 N. La capa acuosa se eliminó con una pipeta y el material resultante se lavó con agua (2 x 1 ml) y se azeotropó con tolueno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000428] A una solución de ácido 1-(5-(dimetilamino)-2-isobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxílico (58 mg, 0,208 mmol) del Ejemplo I-109E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (49 mg, 0,220 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-110A

metil 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropanoato

[000429] Una solución de metil 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoato (2 g, 9,60 mmol) [N.° de CAS 6274-50-6] y *N*-bromosuccinimida (1,880 g, 10,56 mmol) en acetonitrilo (12,00 ml) se agitó a 38 °C durante 16 horas. El solvente se evaporó al vacío. El material crudo se trituró con diclorometano y se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000430] A una solución de metil 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropanoato (2,1 g, 7,31 mmol) del Ejemplo I-110A en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en diclorometano (14,63 ml, 14,63 mmol). La reacción se agitó a 0ºC durante 2 horas y se inactivó con 30 ml de ácido cítrico acuoso 1 N. La capa orgánica se separó y el solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía con un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H-H_2O)^+$.

Ejemplo I-110C

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

[000431] 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 le agregó hidruro de sodio (216 mg, 5,40 mmol) como una dispersión al 60 % en peso en aceite mineral. Después de 30 minutos, se agregó yodometano (0,338 ml, 5,40 mmol) y la reacción se agitó 1 hora a 0 °C y durante 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 mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 12 g con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-110D

metil 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato

[000432] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,028 g, 0,049 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,035 g, 0,049 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,49 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,94 ml, 4,87 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 3 horas a 67 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con 100 % de diclorometano durante 13 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Ejemplo I-110E

ácido 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico

[000433] Se disolvió metil 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilato (0,4 g, 1,368 mmol) del Ejemplo I-110D en tetrahidrofurano (1,8 ml), 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 35ºC durante la noche, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1 N (alrededor de 3,4 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se agitó vigorosamente y la capa acuosa se decantó. El material crudo se disolvió en éter. La mezcla se concentró, se azeotropó con tolueno (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000434] A una solución de ácido 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,216 mmol) del Ejemplo I-110E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (44,9 mg, 0,216 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (1,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-111A

2-bromo-4-etilfenol

[000435] A una solución enfriada a 0ºC de 4-etilfenol (12,94 g, 106 mmol) en diclorometano (212 ml) se le agregó dibromo (5,70 ml, 111 mmol) lentamente. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se inactivó con NaOH acuoso 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se concentró y se purificó en un cartucho de gel de sílice de 220 g que se eluyó con un gradiente de 0-20 % de metil *ter*-butil éter/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

[000436] En un matraz de 100 ml se agregó 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 en nitrógeno, y se agregó (*E*)-diisopropil diazen-1,2-dicarboxilato (1,049 ml, 5,33 mmol). La mezcla se agitó brevemente en nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó por goteo (*S*)-1-metoxipropan-2-ol (0,326 ml, 3,33 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*)-metil 1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000437] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,020 g, 0,035 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,025 g, 0,035 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y luego se agregó por goteo una solución 0,54M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (7,81 ml, 3,51 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 16 horas a 35 °C. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-100 % durante un período de 12 minutos. El material se sometió a cromatografía nuevamente en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con 100 % de diclorometano durante 8 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000438] Se disolvió (*R*)-metil 1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato (0,44 g, 1,505 mmol) del Ejemplo I-111C en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) y se lo trató con hidróxido de sodio (0,301 g, 7,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35ºC durante la noche, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1N (alrededor de 3,6 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano y se concentró. El material crudo se azeotropó con tolueno (3 x 10 ml) para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000439] A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,216 mmol) del Ejemplo I-111D, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (44,9 mg, 0,216 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter (1,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 I-112

1-(5-etil-2-{{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-

sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000440] A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,216 mmol) del Ejemplo I-111D, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (47,9 mg, 0,216 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter (0,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 I-113

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-113A

(*S*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenceno

[000441] A una solución enfriada (-30 °C) de (2*S*)-2-metoxi-1-propanol (0,637 ml, 6,13 mmol) en diclorometano (6 ml) se le agregó cloruro de metansulfonilo (0,717 ml, 9,20 mmol) seguido de adición por goteo de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,713 ml, 9,81 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 45 minutos, se inactivó con HCl acuoso 1 N frío y salmuera y se diluyó con diclorometano. Los orgánicos se separaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron 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 *N*,*N*-dimetilformamida anhidra y la reacción se calentó a 50 °C durante 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 orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron a través de gel de sílice y se concentraron. El residuo se

purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, que se eluyó con acetato de etilo en hexanos a un gradiente de 0-40 % durante 20 minutos. El material crudo se sometió a cromatografía nuevamente con un cartucho de gel de sílice de 40 g con un gradiente de 0-50 % de metil *ter*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*)-metil 1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000442] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,024 g, 0,042 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,030 g, 0,042 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,35 ml, 4,21 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se agregó ácido pirrolidin-1-carboditioico, sal de amoníaco (6,91 mg, 0,042 mmol) para secuestrar el Pd y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó carbón decolorante y las capas se filtraron y se separaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 20 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropancarboxílico

[000443] Se disolvió (*S*)-metil 1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (0,574 g, 2,062 mmol) del Ejemplo I-113B 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 durante 45 minutos. La mezcla de reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 3N (alrededor de 5 ml, diluido con hielo) hasta que el pH fue ácido. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M-H)^-$. Análisis de rayos X para la esteroquímica absoluta confirmada (*S*).

Ejemplo I-113D

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000444] A una solución de ácido (*S*)1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (62 mg, 0,235 mmol) del Ejemplo I-113C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (59 mg, 0,283 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-114

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000445] A una solución de ácido (*S*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (62 mg, 0,235 mmol) del Ejemplo I-113C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (53 mg, 0,238 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material crudo se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-115

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-115A

(*R*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenceno

[000446] A una solución enfriada (-30 °C) de (*R*)-2-metoxipropan-1-ol (0,553 ml, 6,13 mmol) en diclorometano (6 ml) se le agregó cloruro de metansulfonilo (0,717 ml, 9,20 mmol) seguido de adición por goteo de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,713 ml, 9,81 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 45 minutos, se inactivó con HCl acuoso 1 N frío y salmuera y se diluyó con diclorometano. Los orgánicos se separaron

y se secaron en sulfato de sodio y el solvente se eliminó al vacío para obtener 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 *N*,*N*-dimetilformamida anhidra y la reacción se calentó a 70 °C durante 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 orgánicos se lavaron secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1 N (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml). Los orgánicos se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, que se eluyó con 0-50 % de metil *ter*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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).

Ejemplo I-115B

(*R*)-metil 1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000447] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,026 g, 0,046 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,033 g, 0,046 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos. Una solución en tetrahidrofurano (0,45M) de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (10,20 ml, 4,59 mmol) se agregó por goteo durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (200 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 0-100 % de metil *ter*-butil éter/hexanos durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo I-115C

ácido (*R*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico

[000448] Se disolvió (*R*)-metil 1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (0,634 g, 2,278 mmol) del Ejemplo I-115B en

tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), se lo trató con hidróxido de sodio (0,787 g, 19,68 mmol) y se lo agitó a 50 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso 3 N (alrededor de 7 ml, diluido con hielo) hasta que el pH fue ácido. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000449] A una solución de ácido (*R*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (71 mg, 0,269 mmol) del Ejemplo I-115C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (55,9 mg, 0,269 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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 I-116

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000450] A una solución de ácido (*R*)1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxílico (83 mg, 0,314 mmol) del Ejemplo I-115C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (74 mg, 0,333 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó con 0,2 ml de ácido cítrico acuoso 2N y el residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 20 minutos. El material se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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 $(M+H)^+$. Estereoquímica absoluta (*R*) confirmada por análisis de rayos X.

Ejemplo I-117

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-117A

(*S*)-3-(2-bromo-4-etilfenoxi)tetrahidrofurano

[000451] En un matraz de 100 ml se agregó 2-bromo-4-etilfenol (0,685 g, 3,41 mmol) del Ejemplo I-111A y trifenilfosfina (1,429 g, 5,45 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente en nitrógeno, y se agregó (*E*)-diisopropil diazen-1,2-dicarboxilato (1,073 ml, 5,45 mmol). La mezcla se agitó brevemente en nitrógeno a temperatura ambiente y se agregó (*R*)-tetrahidrofuran-3-ol

(0,3 g, 3,41 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*)-metil 1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000452] 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 le agregaron bis(dibencilidenaceton)paladio (0,017 g, 0,029 mmol) y Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,020 g, 0,029 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante alrededor de 3 minutos, y se agregó por goteo una solución 0,45 M en tetrahidrofurano de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (6,39 ml, 2,88 mmol) durante 2 minutos. La reacción se agitó durante 4 horas a 50 °C. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (60 ml) y se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 24 g, que se eluyó con acetato de etilo en heptano a un gradiente de 0-100 % durante un período de 12 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

ácido (*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico

[000453] Se disolvió (*S*)-metil 1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato (0,375 g, 1,292 mmol) del Ejemplo I-117B en tetrahidrofurano (1,5 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml), y se lo trató con hidróxido de sodio (0,258 g, 6,46 mmol). La reacción se agitó a 35ºC durante 15 horas, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido

cítrico acuoso 1 N (alrededor de 3,6 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró y se azeotropó con tolueno 3 x 10 ml para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000454] A una solución de ácido (*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,253 mmol) del Ejemplo I-117C, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (52,8 mg, 0,253 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material crudo se trituró con dietiléter (1,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-118A

2-bromo-4-etil-1-(metoximetoxi)benceno

[000455] El 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 0ºC (baño de hielo/agua) y se agregó cloro(metoxi)metano (6,23 ml, 82 mmol) con una jeringa en una porción. Se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (14,29 ml, 82 mmol) por goteo durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura

ambiente y se agitó en argón durante 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 en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(5-etil-2-(metoximetoxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000456] 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 agregaron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,117 g, 0,165 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,095 g, 0,165 mmol). Se burbujeó nitrógeno a la solución durante 10 minutos. Una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (36,6 ml, 16,48 mmol) en tetrahidrofurano se agregó por goteo. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y a 45 °C durante 15 horas. La reacción se enfrió y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 ml) y se diluyó con metil *ter*-butil éter (100 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con metil *ter*-butil éter (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(5-etil-2-hidroxifenil)ciclopropancarboxilato

[000457] A una solución enfriada a 0ºC de metil 1-(5-etil-2-(metoximetoxi)fenil)ciclopropancarboxilato (2,16 g, 8,17 mmol) del Ejemplo I-118B en metanol (82 ml) se le agregó cloruro de hidrógeno acuoso 4 N (8,17 ml, 32,7 mmol) en dioxano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*)-metil 1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000458] En un matraz de 100 ml se agregó metil 1-(5-etil-2-hidroxifenil)ciclopropancarboxilato (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 en nitrógeno, y se agregó (*E*)-diisopropil diazen-1,2-dicarboxilato (0,715 ml, 3,63 mmol). La mezcla se agitó brevemente en nitrógeno a temperatura ambiente y se agregó (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,181 ml, 2,270 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo/heptanos durante un período de 10 minutos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico

[000459] Se disolvió (*R*)-metil 1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato (0,44 g, 1,515 mmol) del Ejemplo I-118D en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) y se lo trató con hidróxido de sodio (0,303 g, 7,58 mmol). La reacción se agitó a 35ºC durante la noche, se concentró, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 1N (alrededor de 4 ml) hasta pH ~ 5. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró y se azeotropó con tolueno 3 x 10 ml para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000460] A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,253 mmol) del Ejemplo I-118E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (52,8 mg, 0,253 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (1,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000461] A una solución de ácido (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,253 mmol) del Ejemplo I-118E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (56,3 mg, 0,253 mmol). Después de 16 horas, la reacción se inactivó con 1 ml de ácido cítrico acuoso 1N y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g, que se eluyó con un gradiente de 0-10 % de metanol/diclorometano durante un período de 10 minutos. El material se trituró con dietiléter (0,5 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-122A

2-bromo-1-(metoximetoxi)-4-metilbenceno

[000462] A una solución enfriada (baño de hielo/agua) de 2-bromo-4-metilfenol (5,27 g, 27,6 mmol) en diclorometano (69,0 ml) se le agregó cloro(metoxi)metano (10,49 ml, 138 mmol) con una jeringa en una porción. Se agregó *N*,*N*-diisopropiletilamina (24,05 ml, 138 mmol) por goteo durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0ºC durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó en argón durante 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 en sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-(metoximetoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000463] Se disolvió 2-bromo--1-(metoximetoxi)-4-metilbenceno (2,3 g, 9,95 mmol) del Ejemplo I-122A en tetrahidrofurano (39,8 ml) y se agregaron Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1′-(di-*ter*-butilfosfino)ferroceno) (0,141 g, 0,199 mmol) y bis(dibencilidenaceton)paladio (0,114 g, 0,199 mmol). La reacción se roció con nitrógeno durante 10 minutos. Una solución de bromuro de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) recién preparado (45,2 ml, 19,91 mmol) en tetrahidrofurano se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos y a 45 °C durante 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 *ter*-butil éter. La capa acuosa se extrajo una vez con metil *ter*-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante

cromatografía en columna flash, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

metil 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato

[000464] En un matraz de 200 ml se agregó metil 1-(2-(metoximetoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (2,5 g, 9,99 mmol) del Ejemplo I-122B y metanol (100 ml). La reacción se enfrió hasta 0ºC y se agregó cloruro de hidrógeno 4N (9,99 ml, 40,0 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*)-metil 1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000465] En un vial de 20 ml se agregó metil 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (0,2 g, 0,970 mmol) del Ejemplo I-122C y trifenilfosfina (0,407 g, 1,552 mmol) en tetrahidrofurano (4,85 ml). La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente en nitrógeno, y se agregó (*E*)-diisopropil diazen-1,2-dicarboxilato (0,305 ml, 1,552 mmol). La mezcla se agitó brevemente en nitrógeno a temperatura ambiente y se agregó (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,093 ml, 1,164 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico

[000466] Se disolvió (*R*)-metil 1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato (0,245 g, 0,887 mmol) del Ejemplo I-122D en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), se lo trató con hidróxido de sodio

(0,177 g, 4,43 mmol) y se lo agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 2N (alrededor de 3 ml, diluido con hielo) hasta que el pH fue ácido. La mezcla resultante se agitó vigorosamente, el agua se decantó y el material se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000467] A una solución de ácido (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,191 mmol) del Ejemplo I-122E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó quinolin-5-sulfonamida (43 mg, 0,206 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-123

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000468] A una solución de ácido (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,191 mmol) del Ejemplo I-122E, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (42,4 mg, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 I-124

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

Ejemplo I-124A

(*S*)-metil 1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato

[000469] En un vial de 20 ml se agregó metil 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilato (0,2 g, 0,970 mmol) del Ejemplo I-122C y trifenilfosfina (0,407 g, 1,552 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó brevemente a temperatura ambiente en nitrógeno, y se agregó (*E*)-diisopropil diazen-1,2-dicarboxilato (0,305 ml, 1,552 mmol). La mezcla se agitó brevemente en nitrógeno a temperatura ambiente y se agregó (*R*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,093 ml, 1,164 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía, que se eluyó en un cartucho de gel de sílice de 24 g con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H

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

ácido (*S*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico

[000470] Se disolvió (*S*)-metil 1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilato (0,265g, 0,96mmol) del Ejemplo I-124A en tetrahidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), se lo trató con hidróxido de sodio (0,192 g, 4,80 mmol) y se lo agitó a 70 °C durante 45 minutos. La reacción se redujo en volumen, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico acuoso 2N (alrededor de 3 ml, diluido con hielo) hasta que el pH fue ácido. El material resultante se agitó vigorosamente y el agua se decantó. El material se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000471] A una solución de ácido (*S*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,191 mmol) del Ejemplo I-124B, clorhidrato de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-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 le agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (45 mg, 0,202 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se disolvió en metanol/dimetilsulfóxido y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en una columna Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos de 10 % de A, 0,5-7,0 minutos de gradiente lineal de 10-95 % de A, 7,0-10,0 minutos de 95 % de A, 10,0-12,0 minutos de gradiente lineal de 95-10 % de A) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 382,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-2	1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 396,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-3	*N*-(quinolin-5-sulfonil)-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]ciclobutan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 451 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-4	1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_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) *m/z* 384 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-5	1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_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) *m/z* 384 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-6	1-(2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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	MS (ESI+) *m/z* 397 $(M+H)^+$.

			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).	
	Ejemplo II-7	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,96 (s, 1H), 9,08 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,93 - 8,86 (m, 1H), 8,53 (dt, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,31 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,17 - 1,06 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 452 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-8	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,44 (s, 1H), 8,53 (dt, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,71 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,40 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,16 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 456 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-9	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,91 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,53 (dt, *J* = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 2H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,11 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 466 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-10	1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,24 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,3, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,37 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,10 - 0,96 (m, 2H.	MS (ESI+) *m/z* 402 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-11	1-(2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,38 – 7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 – 6,96 (m, 3H), 6,93 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,17 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 2H), 1,48 – 1,26 (m, 2H), 1,12 – 0,92 (m, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 441,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-12	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,44 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 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, J = 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, J = 4,3 Hz, 2H), 1,06 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 441,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-13	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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),	MS (APCI+) *m/z* 441,0

		carboxamida	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).	$(M+H)^+$.
	Ejemplo II-14	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 440,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-15	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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).	MS (APCI+) *m/z* 427,1(M+H)$^+$.
	Ejemplo II-16	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 441,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-17	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 454,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-18	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 454,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-19	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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),	MS (APCI+) *m/z* 455,0

		a]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	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).	$(M+H)^+$.
	Ejemplo II-20	1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ ppm 7,20 (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), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,05 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,87 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 2,46 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,43 – 2,20 (m, 2H), 1,87 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,47 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	MS (APCI+) *m*/*z* 443,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-21	1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m*/*z* 469,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-22	1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m*/*z* 457,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-23	1-{2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-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+) *m*/*z* 469 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-24	1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m*/*z* 470,9 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-25	1-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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),	MS (APCI+) *m*/*z* 474,9

		sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	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).	$(M+H)^+$.
	Ejemplo II-26	1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 429,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-27	1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 447,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-28	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 455,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-29	1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil) ciclobutan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-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 (dtt, *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 II-30	metil 1-(4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilato;	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 481 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-31	metil 4-metoxi-3-{1-[(quinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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,	MS (APCI+) *m/z* 441 $(M+H)^+$.

			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).	
	Ejemplo II-32	metil 4-metoxi-3-{1-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoato	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 440 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-33	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 466 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-34	1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 465 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-35	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 397 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-36	1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 415 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-37	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-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,	MS (APCI+) *m/z* 441 $(M+H)^+$.

			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).	
	Ejemplo II-38	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 456,2 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-39	1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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) *m/z* 441 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-40	1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 441,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-41	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 454,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-42	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 454,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-43	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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),	MS (APCI+) *m/z* 455,0

		sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	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).	$(M+H)^+$.
	Ejemplo II-44	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 466,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-45	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 411,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-46	1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 437,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-47	1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 451,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-48	1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 413 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-49	1-[2-metoxi-5-(metoximetil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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	MS (ESI+) *m/z* 427 $(M+H)^+$.

			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).	
	Ejemplo II-50	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 411,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-51	1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 425,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-52	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 451,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-53	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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* 401,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-54	1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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) *m/z* 447 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-55	1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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,	MS (APCI+) *m/z* 397,0 $(M+H)^+$.

			2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H).	
	Ejemplo II-56	1-(3-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 383,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-57	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 423 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-58	1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 417,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-59	1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 417,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-60	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-61	1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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),	MS (ESI) *m/z* 381 $(M+H)^+$.

			1,04-0,99 (m, 2H).	
	Ejemplo II-62	1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m*/*z* 423 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-63	1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-64	1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-65	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m*/*z* 468,9 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-66	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m*/*z* 469,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-67	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m*/*z* 470,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-68	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 – 7,77 (m, 1H),	MS (APCI+) *m*/*z*

		4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	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).	456,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-69	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 481,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-70	*N*-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 481,9 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-71	*N*-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 426 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-72	1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 399,9 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-73	1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 423 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-74	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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),	MS (APCI+) *m/z* 400 $(M+H)^+$.

			1,21 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,94 (bt, J = 6,7 Hz, 5H).	
	Ejemplo II-75	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 414 $(M+H)^+$. MS (ESI-) *m/z* 412 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-76	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 456 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-77	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 400 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-78	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 426 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-79	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 413 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-80	1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 369 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-81	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,56 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,31 (s,	MS (APCI+)

		indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	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).	*m/z* 425 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-82	*N*-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 482 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-83	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 441 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-84	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)quinolin-5-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	: ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 440 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-85	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,59 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 2H), 3,78 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,21 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,90 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI-) *m/z* 397 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-86	1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,69 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 8,7 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), 7,72 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,90 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,35 (bs, 2H), 0,93 (bs, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 495 $(M+H)^+$.

	Ejemplo II-87	1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,58 (s, 1H), 9,06 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,29 (m, 2H), 0,95 (bs, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 441 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-88	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,60 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 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, J = 4,3 Hz, 2H), 0,91 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI-) *m/z* 441 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-89	1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,03 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,79 (ddd, J = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,57 - 8,48 (m, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,51 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 1,01 (q, J = 4,2 Hz, 2H).	MS (ESI-) *m/z* 451 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-90	*N*-(2-aminoquinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_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-) *m/z* 452 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-91	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 445,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-92	1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) 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	MS (ESI-) *m/z* 453 $(M-H)^-$.

			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).	
	Ejemplo II-93	1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 496 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-94	1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 510 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-95	1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxiquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 482 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-96	1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_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-) *m/z* 467 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-97	1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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 =	MS (ESI-) *m/z* 467 $(M-H)^-$.

			4,4 Hz, 2H), 1,00 - 0,91 (bs, 2H), 0,73 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	
	Ejemplo II-98	1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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 = 74,4 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-) *m/z* 445 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-99	1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_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-) *m/z* 467 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-100	1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,68 (s, 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-) *m/z* 479 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-101	1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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 *m/z* $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-102	1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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 *m/z* $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-103	1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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),	MS (APCI+) 453,2 *m/z* $(M+H)^+$.

			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).	
	Ejemplo II-104	1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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 *m/z* $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-105	1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6:D_2O = 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+) *m/z* 497,2 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-106	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 505 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-107	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 519 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-108	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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),	MS (ESI-) *m/z* 489 $(M-H)^-$.

			1,05 (q, J = 4,7 Hz, 2H).	
	Ejemplo II-109	1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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-) *m/z* 479 $(M-H)^-$.
	Ejemplo II-110	1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 483 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-111	1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 497 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-112	1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 469 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-113	1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) 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+) *m/z* 483 $(M+H)^+$.
	Ejemplo II-115	1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-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 =	MS (APCI+) *m/z* 481 $(M+H)^+$.

			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).	
	Ejemplo II-117	1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_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+) *m/z* 453 $(M+H)^+$.

Tabla 2.

	Ejemplo	**Nombre**	**MS**
	Ejemplo III-3	*N*-(bencensulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-4	*N*-(3-cianobencen-1-sulfonil)-4-(3-fluorofenil)oxan-4-carboxamida	
	Ejemplo III-5	*N*-(bencensulfonil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-6	*N*-(bencensulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-7	*N*-(bencensulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclobutan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-8	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-9	*N*-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-10	*N*-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-11	metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilato	
	Ejemplo III-12	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-13	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-14	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)bencen-1-	

		sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-15	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-16	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-17	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-18	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirrolidin-1-sulfonil)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-19	*N*-(4-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-20	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]bencen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-21	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-22	bencil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato	
	Ejemplo III-23	*N*-(2-clorobencen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-24	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-25	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-26	*N*-(3-clorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-27	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-28	*N*-(ciclopropansulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-29	*N*-(bencensulfonil)-1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-30	*N*-(bencensulfonil)-1-(2-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-31	*N*-(bencensulfonil)-1-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-32	*N*-(bencensulfonil)-1-(2-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-33	*N*-(bencensulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-34	*N*-(bencensulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-35	1-(2-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-36	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolan-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	

	Ejemplo III-37	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-38	*N*-(2-ciano-5-fluorobencen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-55	*N*-(2-cloro-5-nitrobencen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-56	1-(3-clorofenil)-*N*-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-57	1-(3-clorofenil)-*N*-(5-hidroxinaftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-58	1-(3-clorofenil)-*N*-[5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-59	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-60	*N*-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-61	*N*-(bencensulfonil)-2,2-dimetil-1-fenilciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-62	metil 5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilato	
	Ejemplo III-63	*N*-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-64	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-65	metil 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato	
	Ejemplo III-66	metil 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoato	
	Ejemplo III-67	Ácido 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico	
	Ejemplo III-68	Ácido 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoico	
	Ejemplo III-69	bencil 4-{[1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato	
	Ejemplo III-70	bencil 4-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato	
	Ejemplo III-71	*N*-(bencensulfonil)-1-(3-bromofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-72	1-(3-clorofenil)-*N*-[2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-73	1-(3-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)bencen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-74	1-(3-clorofenil)-*N*-(3,4-dimetilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-75	1-(3-clorofenil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)ciclopropan-1-	

		carboxamida	
	Ejemplo III-76	*N*-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H* -indol-5-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-77	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-78	*N*-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-79	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-80	*ter*-butil 4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilato	
	Ejemplo III-81	4-(3-metoxifenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)oxan-4-carboxamida	
	Ejemplo III-82	*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)-4-(3-metilfenil)oxan-4-carboxamida	
	Ejemplo III-83	1-(3-clorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-84	1-(3-clorofenil)-*N*-(5-metilpiridin-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-85	1-(2-metoxifenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-86	1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-87	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-88	1-(4-clorofenil)-*N*-(2-metilbencen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-89	*ter*-butil 4-(4-fluorofenil)-4-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato	MS (APCI+) *m*/*z* 413,0 $(M+H - Boc)^+$.
	Ejemplo III-90	1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 440,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-91	1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 431,9 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-92	1-(3-bromofenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (ESI) *m*/*z* 430/432 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-93	1-(3-bromofenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (ESI) *m*/*z* 431/433 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-94	4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(quinolin-5-sulfonil)piperidin-4-carboxamida	MS (ESI+) *m*/*z* 454 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-95	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 441,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-96	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 455,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-97	1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H* -indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 455,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-98	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-	MS (APCI+) *m*/*z* 441,0

		(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida	$(M+H)^+$.
	Ejemplo III-99	1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m/z* 408,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-100	1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m/z* 412,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-101	1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m/z* 453,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-102	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m/z* 399,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-103	1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (ESI) *m/z* 481/483 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-104	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-105	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluorometansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-106	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-107	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-108	*N*-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-109	1-(3-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-110	1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-111	1-(4-metilfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-112	1-(4-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-113	1-(2-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-114	1-(4-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-115	1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-116	*N*-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamida	
	Ejemplo III-119	4-(3-metoxifenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamida	
	Ejemplo III-120	4-(3-metilfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamida	
	Ejemplo III-121	1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-	MS (APCI+) *m/z* 426,0

		sulfonil)ciclobutan-1-carboxamida	$(M+H)^+$.
	Ejemplo III-122	1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H* -pirazol-4-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 463 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-123	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-bencimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 470,0 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-124	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-125	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-126	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 412 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-127	1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 370 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-128	1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 469 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-129	1-{2-metoxi-5-[(3-^{2}H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (ESI-) *m*/*z* 438 $(M-H)^-$.
	Ejemplo III-130	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 429,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-131	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 415,1 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-132	1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H* -indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (ESI+) *m*/*z* 400 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-133	1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (APCI+) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.
	Ejemplo III-134	*N*-[2-(dimetilamino)quinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamida	MS (ESI+) *m*/*z* 454 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-1

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000472] En un vial, se agregaron una solución de ácido 1-(5-bromo-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (30 mg, 0,10 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (43 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (23 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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 $(M+2H)^+$.

Ejemplo GI-2

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000473] En un vial, se agregaron una solución de ácido 1-(5-bromo-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (30 mg, 0,10 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (43 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (23 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000474] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-cloro-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxílico (90 mg, 0,395 mmol) en diclorometano anhidro (8 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (151 mg, 0,79 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (48 mg, 0,395 mmol), seguido de naftalen-1-sulfonamida (N.° de CAS 606-25-7) (74 mg,

0,356 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000475] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000476] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (32 mg, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (11 mg, 0,09 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se

agregó ácido 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (22 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (17 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000477] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (32 mg, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (11 mg, 0,09 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregó ácido 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (22 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (17 mg, 0,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000478] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000479] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (51 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo +

0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000480] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó una mezcla de ácido 1-[2-isopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico y ácido 1-[2-propil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (51 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000481] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,14 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregó ácido 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (38 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (27 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000482] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,14 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregó ácido 1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (38 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó naftalen-1-sulfonamida (N.° de CAS 606-25-7) (27 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000483] En un vial, a una solución de ácido 1-(2-ciclopropil-5-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (47 mg, 0,20 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS

25952-53-8) (58 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (22 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (34 mg, 0,165 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-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

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000484] En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (46 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,144 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (27 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000485] En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (46 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,144 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se agregó a 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (N.° de CAS 415913-05-2) (28 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000486] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (14 mg, 0,11 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregó ácido 1-[2-pirrolidin-1-il-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (30 mg, 0,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (21 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000487] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isopropoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxílico (29 mg, 0,115 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (44 mg, 0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (17 mg, 0,138 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (26 mg, 0,126 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000488] En un vial, a una solución de ácido 1-(4-isopropoxi-6-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,159 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (61 mg, 0,318 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (23 mg, 0,191 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (36 mg, 0,175 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000489] En un vial, a una solución de ácido 1-(4-isopropoxi-6-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (25 mg, 0,10 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (24 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000490] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS

25952-53-8) (61 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (19 mg, 0,15 mmol), seguido de quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (28 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto con *N,N*-dimetilaminopiridina. El residuo se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000491] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxílico (40 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (61 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (19 mg, 0,15 mmol), seguido de 2-metilquinolin-5-sulfonamida (30 mg, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto con *N,N*-dimetilaminopiridina. El residuo se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 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]ciclopropan-1-

carboxamida

[000492] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-isobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxílico (201 mg, 0,76 mmol) en diclorometano anhidro (7,6 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (291 mg, 1,52 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (93 mg, 0,76 mmol), seguido de 1*H*-indol-4-sulfonamida (149 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 55 °C durante 1,5 horas. El solvente se eliminó y el residuo se acidificó con solución acuosa de NaH_2PO_4 0,2M (5 ml) para protonar 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3). La mezcla se dividió en agua y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material crudo se lavó con HCl acuoso (1N, 1 ml) y se trituró en agua. Se filtraron dietiléter y el precipitado para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000493] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (65 mg, 0,236 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (54 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-23

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000494] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (65 mg, 0,236 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (58 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-24

1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000495] En un vial, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (65 mg, 0,236 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (51 mg, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000496] En un vial, se cargaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) y 2-metilquinolin-5-sulfonamida (50 mg, 0,24 mmol). Se agregó una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-5-isopropoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 41591-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-26

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000497] En un vial, se cargaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) y 2-metilquinolin-5-sulfonamida (53 mg, 0,24 mmol). Se agregó una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-5-isopropoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Se agregó naftalen-1-sulfonamida (N.° de CAS 606-25-7) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-27

1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000498] En un vial, se cargaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) y 1*H*-indol-4-sulfonamida (47 mg, 0,24 mmol). Se agregó una solución de ácido 1-(2-ciclobutil-5-isopropoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,218 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante una noche. Se agregó naftalen-1-sulfonamida (N.° de CAS 606-25-7) (N.° de CAS 41591-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-[5-ciclobutil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida

[000499] En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,174 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) en N_2, se agregaron quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (40 mg, 0,191 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (62 µl, 0,348 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico ~50 % en *N,N*-dimetilformamida (N.° de CAS 68957-94-8) (179 µl, 0,209 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000500] A una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,209 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (48 mg, 0,251 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (31 mg, 0,251 mmol) y 2-metilquinolin-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se agregaron 2-metilquinolin-5-sulfonamida (23 mg, 0,104 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (20 mg, 0,104 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo

se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000501] En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (55 mg, 0,192 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) en N_2, se agregaron 1*H*-indol-4-sulfonamida (41 mg, 0,211 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (67 µl, 0,384 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico ~50 % en *N,N*-dimetilformamida (N.° de CAS 68957-94-8) (198 µl, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000502] En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-

pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (55 mg, 0,192 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) en N_2, se agregaron 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 1155515-51-7) (45 mg, 0,211 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (67 µl, 0,384 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico ~50 % en *N,N*-dimetilformamida (N.° de CAS 68957-94-8) (198 µl, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000503] A una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (72 mg, 0,264 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (60 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) y quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (64 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se agregaron quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (27 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30

x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000504] A una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (72 mg, 0,264 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (61 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) y 2-metilquinolin-5-sulfonamida (64 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se agregaron 2-metilquinolin-5-sulfonamida (29 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000505] A una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (72 mg, 0,264 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml), se

agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (61 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) y 1*H*-indol-4-sulfonamida (57 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se agregaron 1*H*-indol-4-sulfonamida (26 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró. El residuo se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000506] En un vial de microondas, a una mezcla con ácido 1-(5-etil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico y ácido 1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) en N_2, se agregaron quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (62 mg, 0,297 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (94 µl, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico ~50 % en *N,N*-dimetilformamida (N.° de CAS 68957-94-8) (306 µl, 0,356 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M-H)^-$.

Ejemplo GI-36

1-[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000507] En un vial de microondas, a una mezcla de ácido 1-(5-etil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico y ácido 1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) en N_2, se agregaron 2-metilquinolin-5-sulfonamida (66 mg, 0,297 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (94 µl, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico ~50 % en *N,N*-dimetilformamida (N.° de CAS 68957-94-8) (306 µl, 0,356 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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

1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H* -indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000508] En un vial de microondas, a una solución de ácido 1-(5-etil-2-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (68 mg, 0,26 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,5 ml) en N_2, se agregaron 1*H*-indol-4-sulfonamida (56 mg, 0,286 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (91 µl, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico ~50 % en *N,N*-dimetilformamida (N.° de CAS 68957-94-8) (267 µl, 0,312 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H* -indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000509] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-ciclobutil-3-isopropoxi-2-piridil]ciclopropancarboxílico (55 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (39 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000510] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se

agregó ácido 1-(6-ciclobutil-3-isopropoxi-2-piridil]ciclopropancarboxílico (55 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (41 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (69 mg, 0,277 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (64 mg, 0,332 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,332 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (51 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-N-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-

carboxamida

[000511] En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (69 mg, 0,277 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (64 mg, 0,332 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,332 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (54 mg, 0,277 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000512] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000513] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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]ciclopropan-1-carboxamida

[000514] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (47 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener

el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000515] En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (47 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000516] En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (51 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron

y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000517] En un vial, una solución de ácido 1-(5-etil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (45 mg, 0,228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000518] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano

anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (45 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000519] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (48 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000520] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (43 mg, 0,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000521] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (43 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000522] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (41 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) 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, 8H). MS (ESI+) *m*/*z* 468 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-53

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000523] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-isobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (46 mg, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,52 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,47 (d, *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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000524] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-etil-3-isopropoxi-2-piridil]ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (65 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000525] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-etil-3-isopropoxi-2-piridil]ciclopropancarboxílico

(70 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (58 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000526] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-etil-3-isopropoxi-2-piridil]ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (55 mg, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y la capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000527] A una suspensión de ácido 1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (58 mg, 0,18 mmol) en diclorometano anhidro (0,7 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (44 mg, 0,26 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de 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 la noche. Se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (44 mg, 0,26 mmol) y dimetilsulfóxido (0,1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000528] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (56 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener

el compuesto del título. ^{1}H 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}ciclopropan-1-carboxamida

[000529] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (56 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000530] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron

y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000531] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclopropil-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000532] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano

anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida

[000533] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (53 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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}ciclopropan-1-

carboxamida

[000534] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (47 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000535] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2,5-diisopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (69 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (54 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000536] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2,5-diisopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (69 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (51 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000537] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2,5-diisopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (69 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (58 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000538] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (363 mg, 0,173 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (30 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000539] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (363 mg, 0,173 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (32 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de

5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^{+\cdot}$

Ejemplo GI-70

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida

[000540] En un vial, una solución de ácido 1-(2-isobutoxi-5-pirrolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxílico (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (363 mg, 0,173 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (32 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000541] En un vial, una solución de ácido 1-[5-(dimetilamino)-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (32 mg,

0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000542] En un vial, una solución de ácido 1-[5-(dimetilamino)-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (32 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000543] En un vial, una solución de ácido 1-[5-(dimetilamino)-2-isopropoxi-3-

piridil)ciclopropancarboxílico (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (32 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000544] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (63 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (52 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-75

N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida

[000545] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (63 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (49 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-76

1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000546] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (63 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (56 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

$(M+H)^+$.

Ejemplo GI-77

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000547] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (93 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (72 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-78

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

[000548] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (93 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (68 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000549] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(2-isobutoxi-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (93 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (77 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-80

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000550] A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol), seguido de quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (64 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-81

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000551] A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol), seguido de 2-metilquinolin-5-sulfonamida (68 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener 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}ciclopropan-1-carboxamida

[000552] A una solución de ácido 1-(2-isopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (80 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol), seguido de 1*H*-indol-4-sulfonamida (60 mg, 0,306 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado. La capa orgánica se separó en un separador de fases y se concentró. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm

Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000553] En un vial, una solución de ácido 1-[5-(azetidin-1-il)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (45 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título con *N*,*N*-dimetilaminopiridina. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (3 veces), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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, 4H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 1,39 – 1,31 (m, 2H), 1,04 – 0,96 (m, 8H). 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000554] En un vial, una solución de ácido 1-[5-(azetidin-1-il)-2-isopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y

4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (48 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título con *N*,*N*-dimetilaminopiridina. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (3 veces), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000555] En un vial, una solución de ácido 1-[5-(azetidin-1-il)-2-isopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (42 mg, 0,217 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título con *N,N*-dimetilaminopiridina. El compuesto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado (3 veces), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000556] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-isobutoxi-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxílico (41 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (29 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H). MS (ESI+) *m*/*z* 484 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-87

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000557] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (92 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (72 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000558] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (92 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (68 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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}ciclopropan-1-carboxamida

[000559] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-isobutoxi-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxílico (41 mg, 0,14

mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (27 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000560] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-(6-isobutoxi-3-isopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxílico (41 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (31 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000561] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (26 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropancarboxílico (53 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (42 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto con impurezas. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (10 g de ultra Biotage®) que se eluyó con un gradiente de 0-3 % de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000562] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxílico (92 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (77 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000563] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (26 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropancarboxílico (53 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (44 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto con *N,N*-dimetilaminopiridina. El residuo se lavó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 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-94

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000564] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (87 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (66 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de

reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000565] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (49 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000566] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina

(N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropancarboxílico (62 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (52 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000567] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropancarboxílico (62 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (49 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000568] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (45 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida;

[000569] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (87 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (58 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm,

velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000570] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (48 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000571] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se

agregó ácido 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropancarboxílico (62 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (56 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000572] En un vial, una solución de ácido 1-[5-etil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 1*H*-indol-4-sulfonamida (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000573] En un vial, una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,167 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (24 mg, 0,20 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó 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 NH_4Cl acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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, 4H), 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, 6H), 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000574] En un vial, una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000575] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (78 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (62 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000576] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (78 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (66 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000577] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (78 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (58 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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)ciclopropan-1-carboxamida

[000578] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (118 mg, 0,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (41 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (82 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 1*H*-indol-4-sulfonamida (60 mg, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000579] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (66 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 2-metilquinolin-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000580] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (87 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (62 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener 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*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000581] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (118 mg, 0,62 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (41 mg, 0,34 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó ácido 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (82 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (64 mg, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (1N, 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de

dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000582] En un vial, una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-(4-isopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (37 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-114

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000583] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-etoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano

anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (48 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000584] En un vial, una solución de ácido 1-(5-ciclobutil-2-etoxi-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (51 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Ejemplo GI-116

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000585] En un vial, una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (53 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000586] En un vial, una solución de ácido 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropancarboxílico (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó a 2-metilquinolin-5-sulfonamida (57 mg, 0,255 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3,5 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 en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000587] En un vial, a una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropancarboxílico (29 mg, 0,084 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (32 mg, 0,168 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (10 mg, 0,084 mmol), seguido de 1*H*-indol-4-sulfonamida (15 mg, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se secó en flujo de N_2 y el material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-(metoximetil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000588] En un vial, a una solución de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (28 mg, 0,149 mmol), 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (18 mg, 0,149 mmol) y ácido 1-[2-isopropoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-3-piridil]ciclopropancarboxílico (38 mg, 0,124 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml), se agregó naftalen-1-sulfonamida (N.° de CAS 606-25-7) (26 mg, 0,124 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de NH_4Cl acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de dietilamina/acetonitrilo + 0,1 % de dietilamina para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000589] En un vial, a una solución de ácido 1-[5-etil-2-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropancarboxílico (50 mg, 0,157 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (60 mg, 0,314 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (19 mg, 0,157 mmol), seguido de 1*H*-indol-4-sulfonamida (28 mg, 0,141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener 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-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida

[000590] A una solución de ácido 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropancarboxílico (118 mg, 0,179 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml), se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (125 µl, 0,716 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.° de CAS 25952-53-8) (73 mg, 0,358 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (N.° de CAS 1122-58-3) (23 mg, 0,179 mmol), seguido de quinolin-5-sulfonamida (N.° de CAS 415913-05-2) (36 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 mediante columna OBD de 5 µm Waters XBridge™ C18 de HPLC de fase inversa, 30 x 100 mm, velocidad de flujo 50 ml/minuto, H_2O + 0,1 % de ácido fórmico/acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico para obtener el compuesto del título. ^{1}H 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 $(M+H)^+$.

Tabla 4.

		Nombre	NMR	MS
	Ejemplo GII-1	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(naphthalene-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,73 – 8,64 (m, 1H), 8,18 (dd, *J* = 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, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,38 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,81 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 414 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-2	*N*-(naftalen-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,78 – 8,69 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,96 (dt, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 9,0, 4,7, 1,8 Hz, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 7,3, 5,1 Hz, 1H), 4,97 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,49 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 411 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-3	1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H 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), 8,25 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 4,94 (h, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,46 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,82 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 412 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-4	1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,91 (dd, *J* = 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 5,19 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 2H),	MS (ESI+) *m/z* 416 $(M+H)^+$.

			1,52 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,87 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	
	Ejemplo GII-5	1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,52 – 8,44 (m, 2H), 8,29 – 8,22 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 – 7,96 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 3H), 1,56 – 1,52 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-6	1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,82 (ddd, *J* = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,43 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,12 – 8,07 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,64 – 1,60 (m, 2H), 1,08 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 418 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-7	1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 2,71 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,93 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 422 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-8	1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,11 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,18 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 3,82 (dt, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 4H), 3,57 – 3,49 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,48 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,98 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 453 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-9	1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,13 (dt, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 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, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 0,94 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-10	1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,09 (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, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,5,	MS (ESI+) *m/z* 452 $(M+H)^+$.

		carboxamida	1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,5, 0,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,41 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,85 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).	
	Ejemplo GII-11	1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,12 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,86 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (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), 7,61 (t, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,99 (s, 6H), 1,78 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,41 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 7H), 0,84 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 411 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-12	1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,15 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 456 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-13	1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,04 – 8,95 (m, 2H), 8,44 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,32 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 2H), 1,10 – 1,02 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 398 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-14	1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,14 (ddd, *J* = 8,7, 1,6, 0,9 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), 7,63 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 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, *J* = 4,5, 3,1 Hz, 2H), 0,88 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 476 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-15	1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,08 – 9,02 (m, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,29 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (tt, *J* = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 1,57 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,16 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,76 (dt, *J* = 6,2, 3,1 Hz, 2H), 0,64 (dt, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 424 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-16	1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,21 – 9,11 (m, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,61	MS (ESI+) *m/z* 440 $(M+H)^+$.

			– 7,53 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,51 (m, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,47 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (p, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 6H), 0,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 5H).	
	Ejemplo GII-17	1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,13 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,46 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,56 – 1,49 (m, 2H), 0,95 – 0,90 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).	MS (ESI+) *m/z* 412 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-18	1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,17 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,11 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 1,32 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,74 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 427 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-19	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,76 – 8,69 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,76 – 8,69 (dt, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (q, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,81 (q, *J* = 3,4 Hz, 2H). $(M+H)^+$.	MS (ESI+) *m/z* 387
	Ejemplo GII-20	1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,74 – 8,66 (m, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 2H), 8,17 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H7,94 (dt, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 5,5, 4,6, 3,3 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,45 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,88 (q, *J* = 3,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 381 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-21	1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,96 (q, *J* = 3,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 386 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-22	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,74 – 8,69 (m, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 –	MS (ESI+) *m/z* 397 $(M+H)^+$.

		carboxamida	7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 6,50 – 6,45 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,49 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,83 (q, *J* = 3,2 Hz, 2H).	
	Ejemplo GII-23	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,15 (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, 1,3 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 6,52 – 6,47 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 0,86 (q, *J* = 3,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 398 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-24	1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,59 (hept, *J* = 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, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H), 0,84 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 446 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-25	1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,74 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 5,13 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,47 (p, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,24 – 3,19 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 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, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,27 – 1,24 (m, 6H), 0,87 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 470 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-26	1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,59 (tt, *J* = 10,0, 8,2 Hz, 1H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 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, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,29 – 1,24 (m, 6H), 0,90 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 470 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-27	1-{5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,18 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,39 (hept, *J* = 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, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,0 – 0,92 (m, 8H).	
	Ejemplo	1-[5-ciclobutil-2-	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm	MS

	GII-28	(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	9,18 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,88 (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), 7,85 (dd, *J* = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 3,46 (t, *J* = 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, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,99 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	(ESI+) *m/z* 493 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-29	1-[5-ciclopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 4H), 3,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,90 – 1,69 (m, 7H), 1,55 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,95 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,90 – 0,79 (m, 2H), 0,60 – 0,52 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 467 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-30	1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,19 – 9,12 (m, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 2,2, 1,0 Hz, 1H), 3,47 – 3,40 (m, 4H), 2,55 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,65 –1,57 (m, 6H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,17 –1,12 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 451 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-31	1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,06 – 7,91 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 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, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,09 – 0,98 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 465 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-32	1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 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, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,00 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 481 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-33	1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,17 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 – 7,69 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 1,50 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,41 – 1,31 (m, 4H), 0,90 (q, *J* = 3,2 Hz, 2H).	
	Ejemplo	*N*-(2-metilquinolin-5-	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm	MS

	GII-34	sulfonil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida	9,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,54 – 3,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 2,76 (s, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 6H), 1,20 – 1,13 (m, 2H).	(ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-35	1-[5-etil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,65 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 4H), 3,25 – 3,18 (m, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,49 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85 – 1,79 (m, 4H), 1,68 (dd, *J* = 5,9, 1,9 Hz, 2H), 1,58 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02 – 0,99 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-36	1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,07 (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), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,47 – 1,39 (m, 4H), 0,95 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 451 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-37	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,49 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,27 (t, *J* = 5,4 Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,60 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,52 (dq, *J* = 9,1, 5,7, 4,5 Hz, 4H), 0,95 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 425 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-38	1-[5-metil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,24 – 9,17 (m, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,55 (q, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,48 – 1,37 (m, 4H), 0,96 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 437 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-39	1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,92 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (tt, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 1,67 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,09 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,72 – 0,61 (m, 2H), 0,55 – 0,46 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 396 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-40	1-[5-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,23 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H),	MS (ESI+)

		(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (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), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,12 (q, *J* = 5,8, 4,6 Hz, 4H), 1,55 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,48 – 1,37 (m, 4H), 0,98 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H).	*m/z* 453 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-41	1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,04 (dd, *J* = 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, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,89 – 0,83 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 411 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-42	1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,86 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 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+) *m/z* 472 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-43	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,78 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 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, *J* = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 446 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-44	1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,03 – 8,96 (m, 2H), 8,48 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 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, *J* = 4,5 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 458 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-45	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,79 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 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+) *m/z* 446 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-46	1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,88 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,27 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 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	MS (ESI+) *m/z* 472 $(M+H)^+$.

			(m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,42 – 1,35 (m, 2H), 1,10 – 1,03 (m, 2H).	
	Ejemplo GII-47	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,99 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,38 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,55 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 425 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-48	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,76 (dd, *J* = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,26 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 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, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,11 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 439 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-49	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,60 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 2,52 (s, 6H), 2,52 – 2,48 (m, 2H), 1,37 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,10 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 413 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-50	1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,83 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,24 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 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, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,04 – 0,98 (m, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 456 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-51	1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,08 (dt, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 9,02 – 8,94 (m, 1H), 8,44 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,30 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,26 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,81 (s, 6H), 1,43 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,10 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 455 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-52	1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,04 – 8,96 (m, 2H), 8,49 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,37 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 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).	
	Ejemplo GII-53	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,72 (dd, *J* = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 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, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,47 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,85 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 430 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-54	1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,19 (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), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,68 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,39 – 3,22 (m, 3H), 2,61 (ddd, *J* = 12,9, 10,2, 2,8 Hz, 2H), 2,53 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (dq, *J* = 14,3, 3,8 Hz, 4H), 1,32 (dtd, *J* = 12,9, 9,5, 3,6 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,97 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 523 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-55	1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,05 (dd, *J* = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 3,69 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,35 (dt, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (ddd, *J* = 12,9, 10,3, 2,7 Hz, 2H), 2,53 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (dq, *J* = 14,7, 4,0 Hz, 4H), 1,37 – 1,29 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 0,97 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 537 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-56	1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,39 – 8,32 (m, 1H), 8,23 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 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, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,45 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,94 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 470 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-57	1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,96 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,35 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,23 – 8,17 (m, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (ddd, *J* = 12,2, 8,6, 3,3 Hz, 2H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H),	

			2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,74 (dtd, *J* = 12,7, 8,1, 3,5 Hz, 2H), 1,55 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H).	
	Ejemplo GII-58	1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (ddd, *J* = 3,1, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (td, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 2H), 2,87 (ddd, *J* = 12,4, 9,2, 3,1 Hz, 2H), 2,60 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85 – 1,76 (m, 2H), 1,56 (dq, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 483 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GII-59	1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,96 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,92 (dt, *J* = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,37 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,95 (td, *J* = 12,4, 2,4 Hz, 2H), 2,55 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 3H), 1,55 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,48 – 1,33 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,09 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 509 $(M+H)^+$.

Tabla 5.

			NMR	MS
	Ejemplo GIII-1	1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,08 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 8,99 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (dt, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 32,2, 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 1,53 (q, *J* = 4,4, 4,0 Hz, 2H), 1,38 (q, *J* = 4,8, 4,4 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 456 y 458 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-2	1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,10 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,55 – 8,47 (m, 2H), 7,90 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 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+) *m/z* 456 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-3	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,74 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,51 (hept, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,50	LC/MS (ESI+) *m/z* 430 $(M+H)^+$.

			(q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,82 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	
	Ejemplo GIII-4	1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,19 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,78 (tt, *J* = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,57 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,07 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,63 – 0,53 (m, 2H), 0,51 – 0,43 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 408 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-5	1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,07 (dt, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,34 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,10 (dp, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,55 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,17 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 460 y 462 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-6	1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,14 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 3,8, 1,4 Hz, 2H), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 2,44 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,58 – 1,50 (m, 2H), 1,02 – 0,88 (m, 5H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 381 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-7	1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 6,59 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 6H), 2,25 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,56 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,94 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 390 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-8	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,15 (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), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,48 (q, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,85 (q, *J* = 3,4 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 398 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-9	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,21 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,75 (m, 2H), 7,62 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 4H),), 2,35 – 2,17 (m, 7H), 1,84 (tt, *J* = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,51 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,00 – 0,87 (m, 4H), 0,68 – 0,58 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 492 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-10	1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-		LC/MS (ESI+)

		3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida		*m/z* 462 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-11	1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,07 – 8,97 (m, 2H), 8,48 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 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, *J* = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 458 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-12	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,78 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,33 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,06 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 419 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-13	1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,11 – 9,03 (m, 1H), 8,99 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 7,97 – 7,86 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,67 (p, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,54 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,15 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 446 y 448 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-14	1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,45 – 8,39 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,63 (tt, *J* = 54,9, 4,0 Hz, 2H), 4,01 (td, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,54 (q, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,04 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 478 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-15	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,23 – 3,16 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 3,4 Hz, 2H), 0,89 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 402 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-16	1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,11 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 1,97 (t, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,48 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,90 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 386 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-17	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,60 – 6,53 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24 – 3,17 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 0,89 (q, *J* = 3,3 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 402 $(M+H)^+$.

	Ejemplo GIII-18	1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,06 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (ddd, *J* = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 8,44 (dt, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,63 (tt, *J* = 54,9, 4,0 Hz, 1H), 3,98 (td, *J* = 12,7, 4,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,54 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,04 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 464 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-19	1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 9,04 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,83 (ddd, *J* = 8,7, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 8,42 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,14 (t, *J* = 72,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,54 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,06 (q, *J* = 4,5 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 450 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-20	1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 4H), 2,95 – 2,89 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,82 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,48 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,98 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,95 – 0,86 (m, 2H), 0,64 – 0,55 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 493 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-21	1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,75 – 8,67 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 1,57 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,98 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 455 y 457 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-22	1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,91 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,09 (ddd, *J* = 8,5, 3,0, 1,1 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,23 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,49 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,92 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 464 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-23	1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,19 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 4H), 2,99 – 2,92 (m, 4H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 467 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-24	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,14 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,90 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,36 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,82	LC/MS (ESI+) *m/z* 414 $(M+H)^+$.

			(q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	
	Ejemplo GIII-25	1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,18 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 4H), 2,97 – 2,92 (m, 4H), 1,84 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,50 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,00 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,66 – 0,58 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 479 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-26	1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 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, *J* = 3,8 Hz, 2H), 0,97 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 466 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-27	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,08 – 8,99 (m, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 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, *J* = 13,6, 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,47 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,98 – 0,87 (m, 4H), 0,68 – 0,58 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 506 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-28	1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 3,26 – 3,19 (m, 2H), 3,10 – 3,06 (m, 2H), 1,87 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,63 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 1,02 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 460 y 462 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-29	1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,14 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 1,55 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,98 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 456 y 458 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-30	1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,23 – 9,15 (m, 1H), 8,89 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,34 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,75 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 399 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-31	1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,16 – 9,07 (m, 1H), 8,97 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,3	LC/MS (ESI+) *m/z*

		(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,47 (p, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 4H), 2,79 – 2,63 (m, 4H), 2,31 (ddt, *J* = 11,0, 8,3, 4,7 Hz, 2H), 2,18 – 1,95 (m, 3H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,34 (q, *J* = 3,2 Hz, 2H), 0,86 (q, *J* = 3,5 Hz, 2H).	506 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-32	1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilquinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 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, *J* = 3,6 Hz, 2H), 0,96 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 520 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-33	1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,21 (ddd, *J* = 8,7, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,91 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,16 – 3,07 (s, 4H), 2,65 – 2,48 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,49 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,98 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 480 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-34	1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,97 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,79 – 8,64 (m, 1H), 8,34 – 8,16 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 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+) *m/z* 406 y 408 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-35	1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(quinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,06 (ddd, *J* = 8,8, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 8,98 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (dt, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,5, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 4,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,06 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 1,39 – 1,34 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,03 – 0,98 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 442 $(M+H)^+$.
	Ejemplo GIII-36	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 6H), 3,08 (d, *J* = 6,5 Hz, 4H), 2,48 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,82 (tt, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,55 (q, *J* = 3,7 Hz, 2H), 0,98 – 0,85 (m, 4H), 0,68 – 0,59 (m, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 480 $(M+H)^+$.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Determinación de la actividad biológica

Ensayo de expresión en la superficie celular-peroxidasa de rábano picante (CSE-HRP)

[000591] Un ensayo celular para medir la expresión en la superficie celular F508delCFTR después de la corrección con compuestos de prueba sin o con un cocorrector (2 μM 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) se desarrolló en una línea celular epitelial derivada de pulmón humano (CFBE41o-) (Veit G *et al*, (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202). El desarrollo se logró al expresar la mutación F508delCFTR junto con una peroxidasa de rábano picante (HRP) en el cuarto bucle exofacial, y luego al medir la actividad de HRP mediante lectura de luminiscencia de estas células, CFBE41o-F508delCFTR-HRP, que se incubaron durante la noche con los compuestos correctores de prueba, ya sea con o sin el cocorrector. Para este ensayo primario, las células CFBE41o-F508delCFTR-HRP se colocaron en placas de 384 cavidades (Greiner Bio-one; cat 781080) a 4.000 células/cavidad junto con 0,5 μg/ml de doxiciclina para inducir la expresión de F508delCFTR-HRP y se incubaron adicionalmente a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 68-72 horas. Los compuestos de prueba se agregaron luego con o sin un cocorrector a las concentraciones requeridas y se incubaron durante 18-24 horas a 33 °C. La concentración más alta evaluada fue de 20 μM o 30 μM (de GI-1 a GIII-36) con una curva de respuesta a la concentración de 8 puntos con una dilución de 3 veces en el compuesto de prueba con o sin el cocorrector. Tres placas replicadas se ejecutaron para determinar una EC_{50}. Todas las placas contenían controles negativos (dimetilsulfóxido, DMSO) y control positivo (2 μM o 3 μM (de 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 respuesta a la concentración en placa del control positivo. Después de la incubación, las placas se lavaron 5 veces con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS), seguido de la adición del sustrato de HRP, luminol (50 μl), y se midió la actividad de HRP mediante lectura de luminiscencia en el lector de placas EnVision® Multilabel (Perkin Elmer; número de producto 2104-0010). Los recuentos sin procesar del experimento se analizaron con Accelrys® Assay Explorer v3.3.

[000592] Se usó una Z' mayor de 0,5 para superar los criterios de control de calidad para las placas.

La Z' se define como:

$$1 - [3*SD_{\text{Control Positivo}} + 3*SD_{\text{Control Negativo}}/\text{Absoluto}\ (\text{Media}_{\text{Control Positivo}} - \text{Media}_{\text{Control Negativo}})]$$

en donde "SD" es la desviación estándar.

[000593] El % de actividad medido en cada una de las 8 concentraciones de

prueba del compuesto de prueba agregado ya sea con o sin un cocorrector (2 μM o 3 μM (de 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) se normalizó al control positivo en placa mediante las siguientes fórmulas:

% de actividad (compuesto de prueba sin cocorrector) = [(compuesto de prueba sin respuesta de cocorrector - respuesta de DMSO) / (respuesta de control positivo - respuesta de DMSO)]*100

% de actividad (compuesto de prueba con cocorrector) = [(compuesto de prueba con respuesta de cocorrector - respuesta de DMSO) / (respuesta de control positivo - respuesta de DMSO)]*100

[000594] El % de actividad máximo alcanzado para el compuesto de prueba, ya sea con o sin un cocorrector en cualquier concentración evaluada, se presenta en la Tabla 6 junto con las respectivas EC_{50} calculadas mediante la siguiente curva sigmoidal general con ecuación de pendiente de Hill variable (descrita como Modelo 42 en el software Accelrys® Assay Explorer v3.3):

y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d

[000595] Curva sigmoidal general con pendiente de concentración, respuesta, superior, inferior, EC_{50} y Hill. Este modelo describe una curva sigmoidal con un valor inicial ajustable, a. La ecuación se puede utilizar para ajustar curvas donde la respuesta aumenta o disminuye con respecto a la variable independiente, "x".

"x" es una concentración de fármaco sometida a prueba.

"y" es la respuesta.

"a" es la respuesta máxima y "d" es la respuesta mínima

"c" es el punto de inflexión (EC_{50}) para la curva. Es decir, "y" está a medio camino entre las asíntotas inferior y superior cuando x = c.

"b" es el factor de 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 a continuación:

Con/sin cocorrector	EC50 (μM)	
	<3	+++
	≥3 y <10	++
	≥10	+
Sin cocorrector	% máximo de actividad (%)	
	<50	+
	≥50 y <150	++
	≥150	+++
Con cocorrector	% máximo de actividad (%)	
	<150	+
	≥150 y <350	++
	≥350	+++

Tabla 6

N.° de ejemplo	EC50 (sin cocorrector) (μM)	% máximo de actividad (sin cocorrector) (%)	EC50 (con cocorrector) (μM)	% máximo de actividad (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	++	+++	+++	+++
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	+++	+++	+++	+++
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	+++	+++	+++	+++
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	+	+	++	++
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	+	+++	++	+++
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	++	+++	+++	+++
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	++	+++	+++	+++
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	++	+++	++	+++
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]	++
GIII-16	+	+	+	+
GIII-17	++[a]	++	++[a]	++
GIII-18	++[a]	++	++[a]	++
GIII-19	++[a]	++	++[a]	++
GIII-20	++[a]	++	++[a]	++
GIII-21	++[a]	++	++[a]	++
GIII-22	++[a]	++	++[a]	++
GIII-23	+	++	+	++
GIII-24	+	+	+	+
GIII-25	++[a]	++	++[a]	++
GIII-26	+	+	+	++
GIII-28	+	+	+	++
GIII-29	+	+	+	+
GIII-30	+	+	++[a]	+
GIII-31	+	+	+	+
GIII-32	+	+	+	+
GIII-33	+	+	+	+
GIII-34	+	+	+	+
GIII-35	+	+	+	+
GIII-36	+	+	+	+

++[a] = los datos se informaron como >3,00 µM

[000596] Los datos proporcionados en la presente solicitud demuestran que los compuestos de la invención demuestran actividad *in vitro* y pueden ser útiles *in vivo* en el tratamiento de la fibrosis quística.

[000597] Los beneficios adicionales de la invención de los solicitantes serán evidentes para una persona del oficio de nivel medio a partir de la lectura de esta solicitud de patente.

[000598] Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones sobre el alcance de la invención, la cual es definida únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones a las formas de realización serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Tales cambios y modificaciones, que incluyen, entre otros, los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones o métodos, o cualquier combinación de tales cambios y modificaciones de uso de la

invención, pueden realizarse sin apartarse del espíritu y el alcance de aquella.