BAZELE INVENȚIEI

Domeniul Tehnic

Invenția se referă la compuși piridină substituiți, care sunt modulatori ai proteinei Regulatoare aConductanței Transmembranare în Fibroza Chistică (CFTR), utili în tratarea bolilor și afecțiunilor mediate și modulate de CFTR.

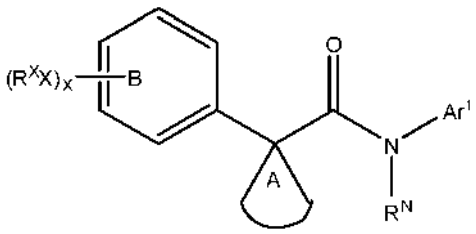
Descrierea tehnologiei conexe

Fibroza chistică (CF) este cauzată de un defect în genele care induc mutații în CFTR. Fibroza chistică este cea mai comună boală genetică fatală la oameni, și afectează ~ 0,04% din indivizii albi, de exemplu, în Statele Unite, aproximativ unul din 2.500 de sugari este afectat, și până la 10 milioane de persoane poartă o singură copie a genei defecte, fără efecte de boală aparente; în plus, subiecții care poartă o singură copie a genei prezintă o rezistență crescută la holeră și la deshidratarea rezultată din diaree. Acest efect ar putea explica frecvența relativ ridicată a genei CF în cadrul populației.

În schimb, indivizii cu două copii ale genei asociate CF suferă de efecte debilitante și fatale ale CF, inclusiv infecții pulmonare cronice. La pacienții cu fibroză chistică, mutațiile în CFTR epitelială respiratorie endogenă nu conferă permeabilitate clorurii și bicarbonatului la celulele epiteliale din plămâni și alte țesuturi, ducând astfel la reducerea secreției de anion apical și la întreruperil ae transportului ionic și al fluidului. Această scădere a transportului anionic determină o sporire de mucus și acumulare de agent patogen în plămân care declanșează infecții microbiene care în cele din urmă provoacă moartea la pacienții cu CF. Dincolo de afecțiunile respiratorii, pacienții cu CF suferă, de asemenea, de probleme gastrointestinale și insuficiență pancreatică care duc la moarte dacă sunt lăsate netratate. În plus, subiecții de sex feminin cu fibroză chistică suferă de scăderea fertilității, în timp ce bărbații cu fibroză chistică sunt infertili.

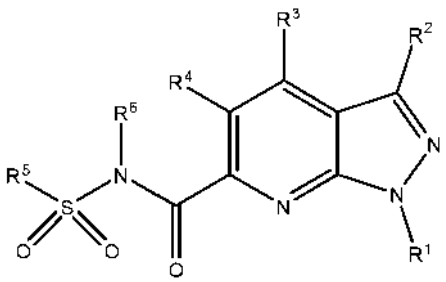
În plus față de fibroza chistică, modularea activității CFTR poate fi benefică pentru alte boli care nu sunt direct provocate de mutații în CFTR, cum ar fi, de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), boala ochiului uscat și sindromul Sjogren.

WO 2008/127399 descrie modulatori ai transportorilor Casetei de Legare ATP („ABC") sau fragmente ale acestora, inclusiv CFTR, cu Formula A de mai jos.



Formula A

WO 2017/060874 descrie compuși cu Formula B care sunt utili ca agenți în tratamentul bolilor și afecțiunilor mediate și modulate de CFTR.



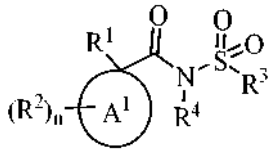
Formula B

Există o nevoie de compuși noi capabili să moduleze CFTR. În particular, prezenta invenție și divulgarea generală divulgă compuși care pot acționa ca modulatori CFTR pentru tratamentul fibrozei chistice. Prezenta invenție prevede, de asemenea, metode pentru prepararea acestor compuși, compoziții farmaceutice cuprinzând acești compuși și metode pentru tratamentul fibrozei chistice prin administrarea compușilor invenției și divilgării.

REZUMAT

Într-un aspect, invenția furnizează un compus care este 1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi] piridin-3-il}- *N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia. Într-un alt aspect, invenția furnizează un compus care este 1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi] piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă.

De asemenea, sunt dezvăluiți compușii cu Formula (I) și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora,



(I),

unde

A^1 este selectat din grupul format din cicloalchil C_3-C_7, cicloalchenil C_4-C_7 și heterociclil cu 4-7 membri; R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care aril R^1 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^2 este selectat independent din grupul constând din 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 și I;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care aril R^3 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterocilil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6; în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare aril R^7 cu 6-10

membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^8, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6; în care fiecare R^8 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I; în care fiecare R^9 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, ciccloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{11} aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I;

R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I;

în care fiecare R^{13} aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; și R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_1-C_6 alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I;

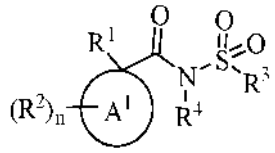
cu condiția ca compusul să nu fie 1-(3,4-dimetilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă.

Acestea și alte obiecte ale divulgării sunt descrise în paragrafele următoare.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Într-un exemplu de realizare, invenția furnizează un compus care este 1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă sau o sare

acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-o altă variantă de realizare, invenția furnizează un compus care este 1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan- 1-carboxamidă. Sunt descriși aici compuși ai Formulei I,



(I),

în care A^1, R^1, R^2, R^3 R^4, și n sunt definite mai sus în Rezumat și mai jos în Descrierea Detaliată. Mai mult, sunt de asemenea divulgate compoziții care cuprind astfel de compuși și metode pentru tratarea afecțiunilor și tulburărilor folosind astfel de compuși și compoziții.

Compușii incluși aici pot conține una sau mai multe variabile care apar de mai multe ori în orice substituent sau în formulele de aici. Definiția unei variabile la fiecare apariție este independentă de definiția ei la o altă apariție. Mai mult, combinațiile de substituenți sunt permise numai dacă astfel de combinații au ca rezultat compuși stabili. Compușii stabili sunt compuși care pot fi izolați dintr-un amestec de reacție.

Definiții

Se remarcă faptul că, așa cum este utilizat în această specificație și în revendicările intenționate, forma singulară „o", „un" și forma articulată includ referenți plurali, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel. Astfel, de exemplu, referirea la „un compus" include un singur compus, precum și unul sau mai mulți compuși identici sau diferiți; referirea la „un purtător acceptabil farmaceutic" înseamnă un singur purtător acceptabil farmaceutic, precum și unul sau mai mulți purtători acceptabili farmaceutic și altele asemenea.

Așa cum se utilizează în specificație și în revendicările anexate, cu excepția cazului în care se specifică contrar, următorii termeni au semnificația indicată:

Termenul „alchenil", așa cum este utilizat aici, înseamnă o catenă de hidrocarbură liniară sau ramificată care conține de la 2 la 10 atomi de carbon și conține cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. Termenul „alchenil C_2-C_6" înseamnă o grupare alchenil care conține 2-6 atomi de carbon. Exemple nelimitative de alchenil C_2-C_6 includ buta-1,3-dienil, etenil, 2-propenil, 2-metil-2-propenil, 3-butenil, 4-pentenil, și 5-hexenil.

Termenul „alcoxi C_1-C_6", așa cum este utilizat aici, înseamnă o grupare alchil C_1-C_6, așa cum este definit aici, anexată la radicalul molecular părinte printr-un atom de oxigen. Exemple reprezentative de alcoxi includ metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terț*-butoxi, pentiloxi și hexiloxi.

Termenul „alchil", așa cum este utilizat aici, înseamnă un radical de catenă de hidrocarbură saturată, liniară sau ramificată. În unele cazuri, numărul de atomi de carbon dintr-un radical alchil este indicat de sufixul „C_x-C_y", în care x este numărul minim și y este numărul maxim de atomi de carbon în substituent. Astfel, de exemplu, „alchil C_1-C_6" înseamnă un substituent alchil care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon și „alchil C_1-C_4" înseamnă un substituent alchil care conține de la 1 la 4 atomi de carbon și „alchil C_1-C_3" înseamnă un substituent alchil care conține de la 1 până la 3 atomi de carbon. Exemple de alchil includ, dar nu se limitează la, metil, etil, *n*-propil, *izo*-propil, *n*-butil, *sec*-butil, *izo*-butil, *terț*-butil, *n*-pentil, izopentil, neopentil, n-hexil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 2,2-dimetilpropil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1-etilpropil și 1,2,2-trimetilpropil. Termenii „alchil", „alchil C_1-C_6", „alchil C_1-C_4" și „alchil C_1-C_3" utilizați aici sunt nesubstituiți, cu excepția cazului în care se indică altfel.

Termenul „alchilen" sau „alchilenil" înseamnă un radical divalent derivat dintr-o catenă de hidrocarbură saturată liniară sau ramificată, de exemplu, de la 1 până la 10 atomi de carbon sau de

la 1 până la 6 atomi de carbon (alchilenil C_1-C_6) sau 1 până la 4 atomi de carbon sau de la 1 până la 3 atomi de carbon (alchilenil C_1-C_3) sau cu 2 până la 6 atomi de carbon (alchilenil C_2-C_6). Exemple de alchilenil C_1-C_6 includ, dar nu sunt limitate la, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$C(CH_3)_2$-$CH_2CH_2CH_2$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$- și -$CH_2CH(CH_3)CH_2$-.

Termenul „alchinil C_2-C_6” așa cum este utilizat aici, înseamnă un radical de hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată care conține de la 2 până la 6 atomi de carbon și conținând cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Exemple reprezentative de alchinil C_2-C_6 includ, dar nu sunt limitate la, acetilenil, 1-propinil, 2-propinil, 3-butinil, 2-pentinil și 1-butinil.

Termenul „cicloalchil C_3-C_{11}” așa cum este folosit aici, înseamnă un radical de hidrocarbură inelară care conține 3-11 atomi de carbon, zero heteroatomi, și zero legături duble. Gruparea cicloalchil C_3-C_{11} poate fi un singur inel (monociclic) sau are au două sau mai multe inele (policiclice sau biciclice). Grupările cicloalchil monociclice conțin tipic de la 3 până la 8 atomi de carbon în inel (cicloalchil monociclic C_3-C_8), și chiar mai tipic 3-7 atomi de carbon în inel (cicloalchil monociclic C_3-C_7). Exemple de cicloalchili monociclici includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil. Grupările cicloalchil policiclice conțin două sau mai multe inele, iar cicloalchilii biciclici conțin două inele. În anumite realizări, grupările cicloalchil policiclice conțin 2 sau 3 inele. Inelele din grupările cicloalchil policiclice și biciclice pot fi într-o orientare punte, fuzionată sau spiro sau combinații ale acestora. Într-un cicloalchil spirociclic, un atom este comun la două inele diferite. Exemple de cicloalchil spirociclic includ spiro[2,5]octanil și spiro[4,5]decanil. Într-un cicloalchil cu punte, inelele partajează cel puțin doi atomi neadiacenți. Exemple de cicloalchili în punte includ, dar nu se limitează la biciclo[1.1.1]pentanil, biciclo[2.2.2]octil, biciclo[3.2.1]octil, biciclo[3.1.1]heptil, biciclo[2.2.1]heptil, biciclo[3.2.2]nonil, biciclo[3.3.1]nonil și biciclo[4.2.1]nonil, triciclo[$3.3.1.0^{3,7}$]nonil (octahidro-2,5-metanopentalenil sau noradamantil), triciclo[$3.3.1.1^{3,7}$]decil (adamantil) și triciclo[$4.3.1.1^{3,8}$]undecil (homoadamantil). Într-un cicloalchil cu inel fuzionat, inelele partajează o legătură comună. Exemple de cicloalchil cu inel fuzionat includ, dar nu se limitează la, decalin (decahidronaftil), biciclo[3.1.0]hexanil și biciclo[2.2.0]octil.

Termenul „cicloalchil C_3-C_7” așa cum este utilizat aici, înseamnă un radical de hidrocarbură inelară care conține 3-7 atomi de carbon, zero heteroatomi, și zero legături duble. Gruparea cicloalchil C_3-C_7 poate fi un singur inel (monociclic) sau are două inele (biciclică).

Termenul „cicloalchenil C_4-C_{11}” așa cum este folosit aici, înseamnă un radical de hidrocarbură inelară nearomatică conținând 4-11 atomi de carbon, zero heteroatomi, și una sau mai multe legături duble. Gruparea cicloalchenil C_4-C_{11} poate fi un singur inel (monociclic) sau are au două sau mai multe inele (policiclică sau biciclică). Exemple de cicloalchenil monociclic includ ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, ciclohexadienil, cicloheptil, ciclooctenil și ciclooctadienil. Exemple de cicloalchenil biciclic includ biciclo[2.2.1]hept-2-enil.

Termenul „cicloalchenil monociclic C_4-C_8” așa cum este utilizat aici, înseamnă ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexadienil, cicloheptil, cicloheptadienil, ciclooctenil și ciclooctadienil.

Termenul „Cicloalchenil monociclic C_4-C_7” așa cum este utilizat aici, înseamnă ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexadienil, și cicloheptil.

Termenul „halo” sau „halogen” așa cum este utilizat aici, înseamnă Cl, Br, I și F.

Termenul „haloalchil”, așa cum este utilizat aici, înseamnă o grupare alchil, așa cum este definită aici, în care unul, doi, trei, patru, cinci sau șase atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu halogen. Termenul „haloalchil C_1-C_6” înseamnă o grupare alchil C_1-C_6, așa cum s-a definit aici, în care unul, doi, trei, patru, cinci sau șase atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu halogen. Termenul „haloalchil C_1-C_3” înseamnă o grupare alchil C_1-C_3, așa cum s-a definit aici, în care unul, doi, trei, patru sau cinci atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu halogen. Exemple reprezentative de haloalchil includ, dar nu se limitează la, clorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoretil, fluorometil, 2,2,2-trifluoretil, trifluorometil, difluorometil, pentafluoretil, 2-cloro-3-fluoropentil, trifluorobutil, și trifluoropropil.

Termenul „heterociclil cu 4-12 membri”, așa cum este utilizat aici, înseamnă un radical de hidrocarbură inelară cu 4-12 atomi de carbon în inel în care cel puțin un atom de carbon este înlocuit cu un heteroatom (heteroatomi) selectat (selectați) independent din grupul constând din O, N, și S.

Inelul heterociclu cu 4-12 membri poate fi un singur inel (monociclic) sau are două sau mai multe inele (biciclic sau policiclic). În anumite realizări, heterociclul monociclic este un inel de hidrocarbură cu patru, cinci, șase, șapte sau opt membri în care cel puțin un atom de carbon din inel este înlocuit cu un heteroatom (heteroatomi) selectat independent din grupul format din O, N și S. În anumite realizări, heterociclul monociclic este un inel de hidrocarbură cu 4-7 membri în care cel puțin un atom de carbon din inel este înlocuit cu un heteroatom (heteroatomi). Un heterociclu monociclic cu patru membri conține zero sau o legătură dublă, și un heteroatom selectat din gruparea constând din O, N și S. Un heterociclu monociclic cu cinci membri conține zero sau o legătură dublă și unul, doi, sau trei heteroatomi selectați din grupul constând din O, N, și S. Exemple de heterocicluri monociclice cu cinci membri le includ pe cele care conțin în inel: 1 O; 1 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S și 1 N; 1 S, și 2 N; 1 O și 1 N; sau 1 O și 2 N. Exemple nelimitative de grupări heterociclice monociclice cu 5 membri includ 1,3-dioxolaniil, tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, tetrahidrotienil, dihidrotienil, imidazolidinil, oxazolidinil, imidazolinil, izoxazolidinil, pirazolidinil, pirazolinil, pirololidinil, 2-pirololidinil, 3-pirolinil, tiazolinil și tiazolidinil. Un heterociclu monociclic cu șase membri conține zero, una, sau două legături duble și unul, doi, sau trei heteroatomi selectați din grupul constând din O, N, și S. Exemple de heterocicluri monociclice cu șase membri le includ pe cele care conțin în inel: 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O și 1 N; 1 S și 1 N; 1 S și 2 N; 1 S și 1 O; 1 S și 2 O; 1 O și 1 N; și 1 O și 2 N. Exemple de heterocicluri monociclice cu șase membri includ dihidropiranil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxanil, 1,4-ditianil, hexahidropirimidin, morfolin, 1,4-dihidropiridinil, piperazinil, tetrahidropiranil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, tetrahidrotiopiranil, tiomorfolinil, tioxanil și tritianil. Heterociclurile monociclice cu șapte și opt membri conțin zero, una, două, sau trei legături duble și unul, doi, sau trei heteroatomi selectați din grupul constând din O, N, și S. Exemple de heterocicluri monociclice includ, dar nu se limitează la, azetidinil, azepanil, aziridinil, 1,4-diazepanil, dihidropiranil, 1,3-dioxanil, 1,3-dioxolanil, 1,3-ditiolanil, 1,3-dianil, imidazolinil, imidazolidinil, izotiazolinil, izotiazolidinil, izoxazolinil, izoxazolidinil, morfolinil, oxazepanil, oxadiazolinil, oxadiazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, oxetanil, piperazinil, piperidinil, piranil, pirazolinil, pirazolidinil, pirolinil, pirolidinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiridinil, tetrahidropiranil, tetrahidrotienil, tiadiazolinil, tiadiazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, tiomorfolinil, tiopiranil și tritianil. Grupurile heterociclice policiclice conțin două sau mai multe inele, și heterociclurile biciclice conțin două inele. În anumite realizări, grupurile heterociclice policiclice conțin 2 sau 3 inele. Inelele din grupurile heterociclice policiclice și biciclice pot fi într-o orientare punte, fuzionată sau spiro sau combinații ale acestora. Într-un heterociclu spirociclic, un atom este comun la două inele diferite. Exemple nelimitative de heterociclu spirociclic includ 6-oxaspiro[2,5]octanil, 2-azaspiro[3,3]heptil, 5-azaspiro[2,4]heptil, 5-azaspiro[2,5]octil, 2-azaspiro[3,5]nonil, 2-azaspiro[3,4]octil, 3-azaspiro[5,5]undecil, 5-azaspiro[3,4]octil, 2-oxaspiro[3,3]heptil, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptil, 6-oxa-2-azaspiro[3,4]octil, 6-azaspiro[3,4]octil, 7-azaspiro[3,5]nonil, 8-azaspiro[4,5]decil, 1-oxa-7-azaspiro[4,4]nonil, 1-oxa-7-azaspiro[3,5]nonil, 1-oxa-8-azaspiro[4,5]decil, 1-oxa-3,8-diazaspiro[4,5]decil, 1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecil, 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonil, 5-oxa-2-azaspiro[3,5]nonil, 6-oxa-2-azaspiro[3,5]nonil, 7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonil, 8-oxa-2-azaspiro[4,5]decil, 2,7-diazaspiro[4,4]nonil, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decil, 1,3,8-triazaspiro[4,5] decil. Într-un heterociclu inelar fuzionat, inelele partajează o legătură comună. Exemple de heterocicluri biciclice fuzionate sunt un heterociclu monociclic cu 4-6 membri fuzionat la o grupare fenil, sau un heterociclu monociclic cu 4-6 membri fuzionat la un cicloalchil monociclic C_3-C_6, sau un heterociclu monociclic cu 4-6 membri fuzionat la un cicloalchenil monociclic C_4-C_7, sau un heterociclu monociclic cu 4-6 membri fuzionat la un heterociclu monociclic cu 4-7 membri. Exemple de heterocicluri biciclice fuzionate includ, dar nu sunt limitate la, 1,2-dihidroftalazinil, *3,4*-dihidro-*2H*-benzo[b][1,4]dioxepinil, cromanil, cromenil, izocromanil, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinil, izoindolinil, 2,3-dihidrobenzo[*b*]tienil, hexahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]furanil, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexanil, 3-azabiciclo[3.1.0]hexil, benzopiranil, benzotiopiranil, indolinil, decahidropirolo[3,4-*b*]azepinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 2,3-dihidrobenzotienil, 2,3-dihidro-1*H*-indolil, 3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-il, 2,3,4,6-tetrahidro-1*H*-pindo[1,2-*a*]pirazin-2-il, hexahidropiranol [3,4-*b*][1,4]oxazin-1(5*H*)-il, hexahidropirolo[3,4-*c*]pirol-2(1*H*)-il, hexahidrociclopenta[*c*]pirol-3a(1*H*)-il, hexahidro-1*H*-oxazolo[3,4-*a*]pirazinil, octahidropirolo [3,4-*b*][1,4]oxazinil, octahidroimidazo [1,5-*a*]pirazinil, octahidropirolo[1,2-*a*]pirazinil, octahidro-1*H*-pirolo[3,2-*c*]piridinil și octahidropirolo[3,4-c] pirolil. Într-un heterociclu punte, inelele partajează cel puțin doi atomi neadiacenți. Exemple de astfel de heterocicluri punte includ, dar nu se limitează la, 8-oxabiciclo[3.2.1]octanil, 7-

oxabiciclo[2.2.1]heptanil, azabiciclo[2.2.1]heptil (inclusiv 2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il), 8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il, octahidro-2,5-epoxipentalen, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octil, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furan, aza-admantan (1-azatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan) și oxa-adamantan (2-oxatriciclo[3.3.1.$1^{3,7}$]decan). Heteroatomii de azot și sulf din inelele heterociclu pot fi opțional oxidați (de exemplu, 1,1-dioxidotetrahidrotienil, 1,1-dioxido-1,2-tiazolidinil, 1,1-dioxidotiomorfolinil)) și atomii de azot pot fi opțional cuaternizați. Exemplele nelimitative de heterociclu policiclic includ 6,7-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]benzofuranil.

Termenul „heterociclil cu 4-7 membri" așa cum este utilizat aici, înseamnă un radical de hidrocarbură inelară cu 4-7 atomi de carbon în inel în care cel puțin un atom de carbon este înlocuit cu un heteroatom (heteroatomi) selectat independent din grupul constând din O, N, și S.

Termenul „heteroaril cu 5-11 membri" așa cum este utilizat aici, înseamnă un heteroaril monociclic și un heteroaril biciclic. „Heteroarilul cu 5-6 membri" este un inel cu cinci sau șase membri. Inelul cu cinci membri conține două legături duble. Inelul cu cinci membri poate conține un heteroatom selectat dintre O și S; sau unul, doi, trei sau patru atomi de azot și, opțional, un atom de oxigen sau unul de sulf. Inelul cu șase membri conține trei legături duble și unul, doi, trei sau patru atomi de azot. Exemple de heteroaril monociclic cu 5-6 membri includ, dar nu se limitează la, furanil, imidazolil, izoxazolil, izotiazolil, oxadiazolil, 1,3-oxazolil, piridazinonil, piridinonil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, pirolil, tetrazolil, tiadiazolil, 1,3-tiazolil, tienil, triazolil și triazinil. Heteroarilul biciclic este format dintr-un heteroaril monociclic fuzionat la un fenil, sau un heteroaril monociclic fuzionat la uncicloalchil monociclic C_3-C_6 sau un heteroaril monociclic fuzionat la cicloalchenil monociclic C_4-C_7 sau un heteroaril monociclic fuzionat la un heteroaril monociclic sau un heteroaril monociclic fuzionat la un heterociclu monociclic cu 4-7 membri. Exemple reprezentative de grupări heteroaril biciclice includ, dar nu se limitează la, *4H*-furo[3,2-*b*]pirolil, benzofuranil, benzotienil, benzoizoxazolil, benzoxazolil, benzimidazolil, benzoxadiazolil, ftalazinil, 2,6-dihidropirolo[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-il, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, indazolil, indolil, izoindolil, izochinolinil, naftiridinil, piridoimidazolil, chinolinil, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridinil, 2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il, tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-il, tiazolo[5,4-*d*] pirimidin-2-il și 5,6,7,8-tetrahidrochinolin-5-il. Atomul de azot din inelele heteroaril poate fi opțional oxidat și poate fi opțional alchilat.

Termenul „aril cu 6-10 membri", așa cum este utilizat aici, înseamnă un radical de hidrocarbură inelară conținând 6-10 atomi de carbon, zero heteroatomi și unul sau mai multe inele aromatice. Gruparea aril cu 6-10 membri poate fi un singur inel (monociclică) sau are două inele (biciclică). Arilul biciclic este naftil sau un fenil fuzionat la un cicloalchil monociclic sau un fenil fuzionat la un cicloalchenil monociclic. Exemple reprezentative de grupări aril cu 6-10 membri includ, dar nu se limitează la, fenil, indenil, tetrahidronaftalenil, dihidroindenil (indanil), naftil și altele asemenea.

Arilii, cicloalchilii, cicloalchenilii, heterociclii și heteroarilii, inclusiv inelele exemplificate, sunt opțional substituiți, cu excepția cazului în care se indică altfel; și sunt atașați la radicalul molecular părinte prin orice atom substituibil conținut în sistemul inelar.

Termenul „heteroatom", așa cum este utilizat aici, înseamnă azot, oxigen și sulf.

Termenul „oxo" așa cum este utilizat aici, înseamnă o grupare = O.

Termenul „radioetichetă" înseamnă un compus în care cel puțin unul dintre atomi este un atom radioactiv sau izotop radioactiv, în care atomul sau izotopul radioactiv emite spontan raze gama sau particule energetice, de exemplu particule alfa sau particule beta, sau pozitroni. Exemple de astfel de atomi radioactivi includ, dar nu se limitează la, ^{3}H (tritiu), ^{14}C, ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I și ^{125}I.

Dacă un fragment este descris ca „substituit", când un radical non-hidrogen este în locul radicalului hidrogen al oricărui atom substituibil al radicalului. Astfel, de exemplu, un radical heterociclu substituit este un radical heterociclu în care cel puțin un radical non-hidrogen este în locul unui radical hidrogen pe heterociclu. Trebuie recunoscut faptul că dacă există mai mult de o

substituție pe un radical, fiecare radical non-hidrogen poate fi identic sau diferit (cu excepția cazului în care se specifică altfel).

Dacă un radical este descris ca fiind „substituit opțional", radicalul poate fi (1) nesubstituit sau (2) substituit. Dacă un radical este descris ca fiind substituit opțional cu până la un anumit număr de radicali non-hidrogen, respectivul radical poate fi (1) nesubstituit; sau (2) substituit cu până la un anumit număr de radicali non-hidrogen sau cu până la un număr maxim de poziții substituibile pe radical, oricare este mai mic. Astfel, de exemplu, dacă un radical este descris ca un heteroaril substituit opțional cu până la 3 radicali non-hidrogen, atunci orice heteroaril cu mai puțin de 3 poziții substituibile ar fi substituit opțional cu până la atât de mulți radicali non-hidrogen câte poziții substituibile are heteroarilul. Pentru a ilustra, tetrazolilul (care are o singură poziție substituibilă) ar fi substituit opțional cu până la un radical non-hidrogen. Pentru a ilustra în continuare, dacă un azot amino este descris ca fiind opțional substituit cu până la 2 radicali non-hidrogen, atunci un azot amino primar va fi substituit opțional cu până la 2 radicali non-hidrogen, în timp ce un azot amino secundar va fi substituit opțional cu până la numai 1 radical non-hidrogen.

Termenii „a trata", „tratare" și „tratament" se referă la o metodă de atenuare sau anulare a unei boli și/sau a simptomelor însoțitoare ale acesteia.

Termenii de „a preveni", „prevenind" și „prevenire" se referă la o metodă de prevenire a apariției unei boli și/sau a simptomelor însoțitoare ale acesteia sau de a împiedica un subiect să dobândească o boală. Așa cum se utilizează aici, „a preveni", „prevenind" și „prevenire" includ, de asemenea, întârzierea apariției unei boli și/sau a simptomelor însoțitoare și reducerea riscului unui subiect de a dobândi sau dezvolta o boală sau o tulburare.

Expresia „cantitate eficientă terapeutic" înseamnă o cantitate dintr-un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, suficientă pentru a împiedica dezvoltarea sau pentru a atenua într-o anumită măsură unul sau mai multe dintre simptomele afecțiunii sau tulburării tratate atunci când este administrată singură sau în combinație cu un alt agent terapeutic pentru tratamentul unui anumit subiect sau populații de subiecți.

Termenul „subiect" este definit aici pentru a se referi la un om sau pacient. Termenii „uman", „pacient" și „subiect" sunt folosiți aici interschimbabil.

Așa cum este utilizat aici, „mutațiile de clasă I" se referă la mutații care interferează cu sinteza proteinelor. Ele au ca rezultat introducerea unui semnal prematur de încetare a translației (stop codon) în ARNm. Proteinele CFTR trunchiate sunt instabile și se degradează rapid, astfel încât efectul net este că la membrana apicală nu există proteine. În special, mutațiiile de clasă I se referă la mutațiile p.Gly542X (G542X), W1282X, c.489 + 1G> T (621 + 1G> T) sau c.579 + 1G> T (711 + 1G> T). Mai precis, mutațiile de clasă I se referă la mutațiile G542X; sau W1282X.

Așa cum se utilizează aici, „mutațiile de clasă II" se referă la mutațiile care afectează maturarea proteinelor. Acestea duc la producerea unei proteine CFTR care nu poate fi pliată corect și/sau traficată la locul său de funcționare pe membrana apicală. În special, mutațiile de clasă II se referă la mutațiile p.Phe508del (F508del), p.Ile507del sau p.Asn1303Lys (N1303K). Mai precis, mutațiile de clasă II se referă la mutațiile F508del sau N1303K.

Așa cum este utilizat aici, „mutațiile de clasă III" se referă la mutațiile care modifică reglarea canalului CFTR. Proteina CFTR mutată este traficată și localizată corespunzător în membrana plasmatică, dar nu poate fi activată sau nu poate funcționa ca un canal de clorură. În special, mutațiile de clasă III se referă la mutațiile p.Gly551Asp (G551D), G551S, R553G; G1349D, S1251N, G178R, S549N. Mai particular, mutațiile de clasă III se referă la mutațiile G551D, R553G, G1349D, S1251N, G178R sau S549N.

Așa cum se utilizează aici, „mutațiile de clasă IV" se referă la mutațiile care afectează conductanța clorurii. Proteina CFTR este traficată în mod corect către membrana celulară, dar generează un flux redus de clorură sau un „defect de îngrădire" (majoritatea sunt mutații cu sens greșit situate în domeniul de întindere al membranei). În special, mutațiile de clasă IV se referă la mutațiile p.Arg117His (R117H), R347P sau p.Arg334Trp (R334W).

Așa cum este utilizat aici, „mutațiile de clasă V" se referă la mutațiile care reduc nivelul CFTR care funcționează normal la membrana apicală sau care rezultă într-un „defect de conductanță" (de exemplu, mutații de îmbinare parțial aberante sau mutații cu sens greșit de traficare ineficiente). În special, mutațiile de clasă V se referă la mutațiile c.1210-12T[5] (alelă 5T), c.S3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850-2477C>T (3849+10kbC >T).

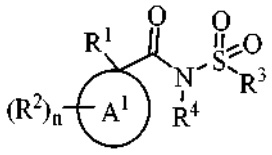
Așa cum este utilizat aici, „mutațiile de clasă VI" se referă la mutațiile care scad stabilitatea CFTR-ului care este prezent sau care afectează reglarea altor canale, ceea ce duce la o instabilitate inerentă a proteinei CFTR. De fapt, deși funcțională, proteina CFTR este instabilă la suprafața celulei și este îndepărtată și degradată rapid de către mașinăria celulară. În special, mutațiile de clasă VI se referă la mutațiile salvate F508del, 120del23, N287Y, 4326dellTC sau 4279insA. Mai precis, mutațiile de clasă VI se referă la mutațiile salvate F508del.

Compuși

Compușii conform invenției au Formula generală I așa cum este descris mai sus.

Valorile particulare ale grupărilor variabile sunt următoarele. Astfel de valori pot fi utilizate, dacă este cazul, cu oricare din celelalte valori, definiții, revendicări sau realizări definite mai sus sau în continuare.

Anumite realizări se referă la compuși ai Formulei I,



(I),

unde

A^1 este selectat din grupul format din cicloalchil C_3-C_7, cicloalchenil C_4-C_7 și heterociclil cu 4-7 membri;

R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care aril R^1 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I; R^2 este selectat independent din grupul constând din 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 și I;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care aril R^3 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6, în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare aril R^7 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din 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 și I;

R^8, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6; în care fiecare R^8 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I; în care fiecare aril R^9 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din 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 și I;

R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare aril R^{11} cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I;

R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri;

R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare aril R^{13} cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; și R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6 alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I;

cu condiția ca compusul să nu fie 1-(3,4-dimetilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă.

Într-o realizare a Formulei (I), A^1 este selectat din grupul format din cicloalchil $C_{3-7,}$ cicloalchenil C_4-C_7 și heterociclil cu 4-7 membri. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este cicloalchil C_3-C_7. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este cicloalchenil C_4-C_7. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este heterociclil cu 4-7 atomi. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este ciclopropil sau ciclobutil. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este ciclopropil. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este ciclobutil. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este ciclopentil. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este tetrahidropiranil. Într-o altă realizare a Formulei (I), A^1 este piperidinil.

Într-o variantă de realizare a Formulei (I), R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care aril R^1 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care aril R^1 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^1 este aril cu 6-10 membri; în care aril R^1 cu 6-10 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_{2,}$ CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^1 este heteroaril cu 5-11 membri; în care heteroaril R^1 cu 5-11 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_{2,}$ $NH_{2,}$ CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^1 este heterociclil cu 4-12 membri; în care heterociclilul R^1 cu 4-12 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_{2,}$ $NH_{2,}$ CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^1 este fenil; în care fenil R^1 este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_{2,}$ $NH_{2,}$ CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^1 este selectat din grupul constând din pirazolil, piridinil, chinolinil, pirimidinil, și benzo*[d]*[1,3]dioxolil; în care R^1 pirazolil, piridinil, chinolinil, pirimidinil, și benzo*[d]*[1,3]dioxolil sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_{2,}$ $NH_{2,}$ CN, F, Cl și Br.

Într-o realizare a Formulei (I), n este 0 sau 1; și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (I), n este 1; și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din R^8 și $C(O)OR^8$. Într-o altă realizare a Formulei (I), n este 0. Într-o altă realizare a Formulei (I), n este 1; și R^2 este independent R^8. Într-o altă realizare a Formulei (I), n este 1; și R^2 este independent $C(O)OR^8$. Într-o altă realizare a Formulei (I), n este 1; și R^2 este independent R^8; și R^8 este în mod independent alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (I), n este 1; și R^2 este independent $C(O)OR^8$; și R^8 este în mod independent alchil C_1-C_6.

Într-o realizare a Formulei (I), R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care aril R^3 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^9, OR^9, SR^9, $C(0)R^9$, $OC(O)R^9$, $C(O)OR^9$, 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-$C_{6,}$ aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl; în care aril R^3 cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care

constă din 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 și Br.

Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este alchil C_1-C_6; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este aril cu 6-10 membri; în care aril R^3 cu 6-10 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este heteroaril cu 5-11 membri; în care heteroaril R^3 cu 5-11 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este cicloalchil C_3-C_{11}; în care R^3 cicloalchil C_3-C_{11} este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este heterociclil cu 4-12 membri; în care heterociclilul R^3 cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este fenil; în care fenil R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este naftil; în care naftilul R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este chinolinil; în care chinolinil R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din R^9, OR^9, $C(0)R^9$, $C(O)OR^9$, SO_2R^9, NHR^9, $N(R^9)_2$, NH_2, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO_2, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este tetrahidrochinolinil; în care tetrahidrochinolinil R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă ealizare a Formulei (I), R^3 este indazolil; în care indazolil R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este pirazolo[1,5-*a*]piridinil; în care R^3 pirazolo[1,5-*a*]piridinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din R^9, OR^9, C(0)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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este indolil; în care indolil R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^3 este benzimidazolil; în care benzoimidazolil R^3 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br.

Într-o realizare a Formulei (I), R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6; în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^4 este selectat dintre grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^4 este hidrogen. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^4 este alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^4 este CH_3.

Într-o realizare a Formulei (I), R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alcjinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^7 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți

substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_{11}, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH și F; în care fiecare R^7 cicloalchil C_3-C_{11}, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul alcătuit din R^{11}, OR^{11}, NHR^{11} și $C(O)OR^{11}$.

Într-o realizare a Formulei (I), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13}, OR^{13}, SR^{13}, $C(O)R^{13}$, $OC(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}SO_2R^{13}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{13}$, $C(O)N(R^{13})_2$, $NHC(O)^{R13}$, NHR^{13}, $N(R^{13})_2$, NH_2, C(O)OH, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^9 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (Ii), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți oxo. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți oxo. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^9, la fiecare apariție, este independent alchil 01-06; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^9, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este nesubstituit.

Într-o realizare au Formulei (I), R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4.

Într-o realizare a Formulei (I), R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{11} aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I. nÎtr-o altă realizare a Formulei (I), R^{11}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu alcoxi C_1-C_6.

Într-o realizare a Formulei (I), R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri.

Într-o realizare a Formulei (I), R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{13} aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent,

din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (I), R^{13}, la fiecare apariție, este aril cu C_6-C_{10} membri.

Într-o realizare a Formulei (I), R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent, din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membrii, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I.

Într-o realizarea a Formulei (I),

A^1 este selectat din grupul constând din cicloalchil C_3-C_7 și heterociclil cu 4-7 membri;

R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br;

R^2 este selectat independent din gruparea constând din R^8 și $C(O)OR^8$;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl; în care gruparea R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6,, cicloalchil C_3-C_7, OH și F; în care fiecare R^7 heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul alcătuit din R^{11}, OR^{11}, NHR^{11} și $C(O)OR^{11}$;

R^8 este independent alchil C_1-C_6;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu un oxo;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu un alcoxi C_1-C_6; și

R^{13}, la fiecare apariție, este independent aril cu C_6-C_{10} membri;

cu condiția ca compusul să nu fie 1-(3,4-dimetilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă.

Exemple de compuși ai Formulei I includ, dar nu se limitează la:

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)pyridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1 - carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-methil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-methil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclobutan-1 -carboxamidă;
1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1 -(2,5 -dimetoxifenil) -*N*-(naftalen-1 -sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă;
1 -(2,5 -dimetoxifenil) -*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etoxi-2-metoxifenil) -*N*-(chinolin-5 -sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă;
1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5 -(trifluorometil)fenil] -*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă;
1-[5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimethilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-*tert*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-I-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-l-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxil-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il](chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1 carboxamidă;
1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil](1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-chloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-chloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil-carboxamidă;
1-(4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil;
4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoat de metil;
4-metoxi-3-{1-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoat de metil;
1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(hydroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(metoximetil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-chloro-2,6-dimetoxifenil-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(chinolin-5 -sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă;
1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-metoxifenil) -*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfony-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil} ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)chinolin-5-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-chloro-2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(difluorometoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(benzenesulfonil)-1-(2,4-dichlorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indene-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilat de metil;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,5-dimetil-1,2-oxazole-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[2-(trifluorometoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(trifluorometoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(2-oxopirolidin-1-il)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(pirolidin-1-sulfonil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]benzen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzil;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(3-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(ciclopropansulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(benzensulfonil)-1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorofenil-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-thiolane-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(4-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-cyano-5-fluorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(6-chloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
5-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilat de metil;
N-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[3-(trifluorometoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil;
4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil;
acid 2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic;
acid 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic;
4-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzil;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;
4-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă;
1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(chinolin-5-sulfonil)piperidin-4-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciano-2-metoxifenil) -*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1 -carboxamidă;
1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmethanesulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(trifluoromethanesulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroethanesulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propane-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-diclorofenil)-*N*-(propane-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3,4-diclorofenil)-*N*-(fenilmethanesulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(3-metoxioxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[(3-^{2}H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-[2-(dimetilamino)chinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1 - carboxamidă;

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă 1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă
1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-propil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(pirolidin-1-il)-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1- carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin -5 -sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1- carboxamidă;
1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5 -ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3 -il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]pyndin-4-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-etil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1- carboxamidă;

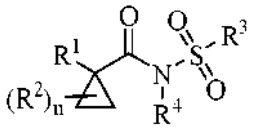
1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-etil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il-*N*-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan -1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2,5-bis[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5 -(pirolidin-1-il)piridin-3 -il] ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(dimetilamino)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(azetidin-1-il)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}ciclopropan -1 -carboxamidă;
1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il](2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-dimetoxipyrimidin-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(naftalen-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-ciclobutil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(pirolidin-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-etil-2-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-cloro-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-N-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-dimetoxipyrimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(2,2-difluoroetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il](2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,4-dimetoxipyrimidin-5-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-{5-(hydroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3 -il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

Anumite realizări se referă la compuși ai Formulei (II),



Formula (II),

unde

R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care gruparea R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^2 este selectat independent din grupul constând din hidrogen, 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 și I;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, ciclolachenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6; în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^7 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^8, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6; în care fiecare R^8 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{12}, OR^{12}, $C(O)OR^{12}$, NHR^{12}, $N(R^{11})_2$, NH_2, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br și I;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 atomi, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I; în care fiecare R^9 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{11} aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I;

R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri;

R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{13} aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; și

R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membrii, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I.

Într-o realizare a Formulei (II), R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într -o altă realizare a Formulei (II), R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl și Br. Într -o altă realizare a Formulei (II), R^1 este aril cu 6-10 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^1 este heteroaril cu 5-11 atomi; în care R^1 heteroaril cu 5-11 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^1 este heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 heterociclil cu 4-12 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^1 este fenil; în care R^1 fenil este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^1 este selectat din grupul constând din pirazolil, piridinil, chinolinil, pirimidinil, și benzo*[d]*[1,3]dioxolil; în care R^1 pirazolil, piridinil, chinolinil, pirimidinil, și benzo*[d]*[1,3]dioxolil sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br.

Într-o realizare a Formulei (II), n este 0 sau 1; și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), n este 1; și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din R^8 și $C(O)OR^8$. Într-o altă realizare a Formulei (II), n este 0. Într-o altă realizare a Formulei (II), n este 1; și R^2 este independent R^8. Într-o altă realizare a Formulei (II), n este 1; și R^2 este independent $C(O)OR^8$. Într-o altă realizare a Formulei (II), n este 1; și R^2 este independent R^8; și R^8 este în mod independent alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (II), n este 1; și R^2 este independent $C(O)OR^8$; și R^8 este în mod independent alchil C_1-C_6.

Într-o realizare a Formulei (II), R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alcheni C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituite opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din

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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br.

Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este alchil C_1-C_6; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este aril cu 6-10 atomi; în care R^3 aril cu 6-10 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este heteroaril cu 5-11 atomi; în care R^3 heteroaril cu 5-11 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este cicloalchil C_3-C_{11}; în care R^3 cicloalchil C_3-C_{11} este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este fenil; în care R^3 fenil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este naftil; în care R^3 nafti este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este chinolinil; în care R^3 chinolinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este tetrahidrochinolinil; în care R^3 tetrahidrochinolinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într -o altă realizare a Formulei (II), R^3 este indazolil; în care R^3 indazolil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este pirazolo[1,5-*a*]piridinil; în care R^3 pirazolo[1,5-a]piridinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formuleii(II), R^3 este indolil; în care R^3 indolil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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, CII și Br. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^3 este benzimidazolil; în care R^3 benzoimidazolil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br.

Într-o realizare a Formulei (II), R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6; în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^4 este selectat dintre grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare cu Formula (II), R^4 este hidrogen. Într-o altă realizare cu Formula (II), R^4 este alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare cu Formula (II), R^4 este CH_3.

Într-o realizare cu Formula (II), R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^7 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_{11}, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH și F; în care fiecare R^7 cicloalchil C_3-C_{11}, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul alcătuit din R^{11}, OR^{11}, NHR^{11} și $C(O)OR^{11}$.

Într-o realizare a Formulei (II), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I; în care fiecare R^9 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13}, și F; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți oxo. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare heteroaril R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți oxo. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^9, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^9, la fiecare apariție, este independent alchil 01- 06; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este nesubstituit.

Într-o realizare a Formulei (II), R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4.

Într-o realizare a Formulei (II), R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alchil C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{11} aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^{11}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu alcoxi C_1-C_6.

Într-o realizare a Formulei (II), R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri.

Într-o realizare a Formulei (II), R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{13} aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (II), R^{13}, la fiecare apariție, este aril cu C_6-C_{10} membri.

Într-o realizare a Formulei (II), R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membrii, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I.

Într-o realizare a Formulei (II),

R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br;

R^2 este selectat independent din gruparea constând din R^8 și $C(O)OR^8$;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH și F; în care fiecare R^7 heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul alcătuit din R^{11}, OR^{11}, NHR^{11} și $C(O)OR^{11}$;

R^8 este independent alchil C_1-C_6;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu un oxo;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu un alcoxi C_1-C_6; și

R^{13}, la fiecare apariție, este independent aril cu C_6-C_{10} membri.

Exemple de compuși ai Formulei I includ, dar nu se limitează la:

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-cloro-5-(trifluormetoxi)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-cloro-5-(trifluormetoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil;

4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil] ciclopropil}benzoat de metil;

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

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

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

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfoni)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-etilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-cloro-2-(difluormetoxi)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

N-(benzensulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

5-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilat de metil;

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[2-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[3-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(2-oxopirolidin-1-il)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(pirolidin-1-sulfonil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]benzen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamidă;

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

4-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(4-metoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(3-clorbenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(ciclopropanesulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(4-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-ciano-5-fluorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

5-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilat de metil;

N-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[3-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil;

4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil;

Acid 2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic;

Acid 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic;

4-{[1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxatnidă;

N-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

4-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(trifluormetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3,4-diclorfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă; 1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

1-[2-metoxi-5-(3-metoxoxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-[2-(dimetilamino)chinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă 1-{5-bromo- [(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-propil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-[2-(pirolidin-1-il)-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-mdol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-metoxi-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil-carboxamidă;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-cloro-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-fluor-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[5-ciclopropil-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[5-(2,2-difluoretoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-(2,2-difluoretoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*- (chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochuinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

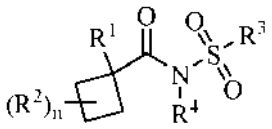
1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1H-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Anumite realizări se referă la compuși ai Formulei III,



(III),

unde

R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^2 este independent selectat din grupul constând din hidrogen, 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 și I;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6; în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^7 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^8, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6; în care fiecare R^8 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{12}, OR^{12}, $C(O)OR^{12}$, NHR^{12}, $N(R^{12})_{21}NH_2$, C(O)OH, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br și I;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I; în care fiecare R^9 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I;

R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{11} aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I;

R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri;

R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil

C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{13} aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; și

R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membrii, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I.

Într-o realizare a Formulei (III), R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^1 este selectat din grupul constând din arii cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^1 este aril cu 6-10 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^1 este heteroaril cu 5-11 membri; în care R^1 heteroaril cu 5-11 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl, și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^1 este heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 heterociclil cu 4-12 membri este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^1 este fenil; în care R^1 fenil este substituit cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^1 este selectat din grupul constând din pirazolil, piridinil, chinolinil, pirimidinil, și benzo*[d]*[1,3]dioxolil; în care R^1 pirazolil, piridinil, chinolinil, pirimidinil, și benzo*[d]*[1,3]dioxolil sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br.

Într-o realizare a Formulei (III), n este 0 sau 1; și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), n este 1; și R^2 este selectat în mod independent din grupul constând din R^8 și $C(O)OR^8$. Într-o altă realizare a Formulei (III), n este 0. Într-o altă realizare a Formulei (III), n este 1; și R^2 este independent R^8. Într-o altă realizare a Formulei (III), n este 1; și R^2 este independent $C(O)OR^8$. Într-o altă realizare a Formulei (III), n este 1; și R^2 este independent R^8; și R^8 este în mod independent alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (III), n este 1; și R^2 este independent $C(O)OR^8$; și R^8 este în mod independent alchil C_1-C_6.

Într-o realizare a Formulei (III), R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, fenil, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3

este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br.

Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este alchil C_1-C_6, în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este aril cu 6-10 membri; în care R^3 aril cu 6-10 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este heteroaril cu 5-11 membri; în care R^3 heteroaril cu 5-11 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este cicloalchil C_3-C_{11}; în care R^3 cicloalchil C_3-C_{11} este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este fenil; în care R^3 fenil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este naftil; în care R^3 naftil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este chinolinil; în care R^3 chinolinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este tetrahidrochinolinil; în care R^3 tetrahidrochinolinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este indazolil; în care R^3 indazolil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este pirazolo[1,5-*a*]piridinil; în care R^3 pirazolo[1,5-*a*]piridinil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este indolil; în care R^3 indolil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^3 este benzimidazolil; în care R^3 benzoimidazolil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul care constă din 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 și Br.

Într-o realizare a Formulei (III), R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6; în care R^4 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OR^{10}, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^4 este selectat dintre grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^4 este hidrogen. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^4 este alchil C_1-C_6. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^4 este CH_3.

Într-o realizare cu formula (III), R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11

membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^7 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_{11}, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH și F; în care fiecare R^7 cicloalchil C_3-C_{11}, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul alcătuit din R^{11}, OR^{11}, NHR^{11} și $C(O)OR^{11}$.

Într-o realizare a Formulei (III), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din 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 și I; în care fiecare R^9 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din 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 și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; in care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13}, și F; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți oxo. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din heteroaril 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți oxo. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^9, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F. Într -o altă realizare a Formulei (III), R^9, la fiecare apariție, este independent alchil C_1C_6; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6 este nesubstituit.

Într-o realizare a Formulei (III), R^{10}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_4.

Într-o realizare a Formulei (III), R^{11}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3 C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 și alcoxi C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{11} aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3-C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^{11}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu alcoxi C_1-C_6.

Într-o realizare a Formulei (III), R^{12}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, cicloalchil C_3 C_{11}, heterociclil cu 4-12 membri, cicloalchenil C_4-C_{11}, și heteroaril cu 5-6 membri.

Într-o realizare a Formulei (III), R^{13}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{13} alchil

C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I; în care fiecare R^{13} aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul format din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I. Într-o altă realizare a Formulei (III), R^{13}, la fiecare apariție, este aril cu C_6-C_{10} membri.

Într-o realizare a Formulei (III), R^{14}, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6, alchinil C_2-C_6, aril cu C_6-C_{10} membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, cicloalchenil C_4-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^{14} alchil C_1-C_6, alchenil C_2-C_6 și alchinil C_2-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați în mod independent din grupul constând din alchil C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroaril cu 5-6 membrii, heterociclil cu 4-12 membri, OH, oxo, CN, NO_2, F, Cl, Br și I.

Într-o realizare a Formulei (III),

R^1 este selectat din grupul constând din aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^1 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți cu doi sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^7, OR^7, $C(O)OR^7$, $N(R^7)_2$, NH_2, CN, F, Cl și Br;

R^2 este selectat independent din gruparea constând din R^8 și $C(O)OR^8$;

n este 0 sau 1;

R^3 este selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri; în care R^3 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din fenil, F, și Cl; în care R^3 aril cu 6-10 membri, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri sunt substituiți opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul care constă din 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 și Br;

R^4 este selectat din grupul constând din hidrogen și alchil C_1-C_6;

R^7, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11}, și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^7 alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din alcoxi C_1-C_6, cicloalchil C_3-C_7, OH și F; în care fiecare R^7 heteroaril cu 5-11 membri, cicloalchil C_3-C_{11} și heterociclil cu 4-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul alcătuit din R^{11}, OR^{11}, NHR^{11} și $C(O)OR^{11}$;

R^8 este independent alchil C_1-C_6;

R^9, la fiecare apariție, este independent selectat din grupul constând din alchil C_1-C_6, heteroaril cu 5-11 membri și heterociclil cu 4-12 membri; în care fiecare R^9 alchil C_1-C_6, este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul constând din R^{13} și F; în care fiecare R^9 heteroaril cu 5-11 membri, și heterociclil cu 4-12 membri este opțional substituit cu un oxo;

R^{11}, la fiecare apariție, este independent alchil C_1-C_6; în care fiecare R^{11} alchil C_1-C_6 este opțional substituit cu un alcoxi C_1-C_6; și

R^{13}, la fiecare apariție, este independent aril cu C_6-C_{10} membri.

Exemple de compuși ai Formulei (III) includ, dar nu se limitează la:

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă; 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclobutann-1-carboxamidă;

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă; 1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă; 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă; și sărurile acceptabile farmaceutic ale acesteia.

O realizare se referă la:

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;
1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[4-fluor-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-6-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1H-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-(2-metoxichinolin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxichinolin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-etil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-metil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

N-(chinolin-5-sulfonil)-1-[2-(trifluormetoxi)fenil]ciclobutan-1-carboxamidă;

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

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

1-(2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-cloro-5-(trifluormetoxi)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-cloro-5-(trifluormetoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil-carboxamidă;

1-[4-fluor-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă;

1-(4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil;

4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoat de metil;

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

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

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

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[2-metoxi-5-(metoximetil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
N-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;
1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-etilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-cloro-2-(difluormetoxi)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-{[(*2S*)-1-metoxipropan-2-il]oxil-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

N-(benzensulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(3-cianobenzen-1-sulfonil)-4-(3-fluorofenil)oxan-4-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclobutan-1-carboxamidă;

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

N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

metil5-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilat;

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[2-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[3-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(2-oxopirolidin-1-il)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2,4-diclorfenil)-N-[4-(pirolidin-1-sulfonil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-{4-[(propan-2-il)oxi]benzen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamidă;

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

4-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii;

N-(2-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(4-metoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(3-clorbenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(ciclopropanesulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(2-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(2-clorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(4-clorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(4-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-ciano-5-fluorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-clor-5-nitrobenzen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(5-hidroxinaftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-[5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(benzensulfonil)-2,2-dimetil-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă;

5-{[1- (2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilat de metil;

N-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[3-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil;

4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil;

Acid 2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic;

Acid 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic;

4-{[1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii;

4-{[1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii;

N-(benzensulfonil)-1-(3-bromfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-[2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-sulfonil]ciclopropan -1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(3,4-dimetilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

terț-butil 4-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat;

4-(3-metoxifenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)oxan-4-carboxamidă;

N-(2-metilbenzen-l-sulfonil)-4-(3-metilfenil)oxan-4-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(5-metilpiridin-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxifenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(*2H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(4-clorofenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

terț-butil 4- (4-fluorofenil)-4-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]piperidin-1-carboxilat;

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

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

1-(3-bromfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-bromofenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil- *N*-(chinolin-5-sulfonil)piperidin-4-carboxamidă;

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

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(trifluormetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(4-metilfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(4-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(4-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(3,4-diclorfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

4-(3-metoxifenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamidă;

4-(3-metilfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

1-[2-metoxi-5-(3-metoxoxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-[2-(dimetilamino)chinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă 1-{5-bromo- [(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-propil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-ciclopropil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-[2-(pirolidin-1-il)-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă:

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

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

1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-metoxi-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-metoxi-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

N-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-cloro-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[5-ciclopropil-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

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

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

1-[5-(2,2-difluoretoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

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

1-[5-(2,2-difluoretoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[2-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N* (chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă;

1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; 1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*R*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă; și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Diferite realizări ale A^1, R^1, R^2, R^3, R^4 și n au fost discutate mai sus. Aceste realizări pot fi combinate pentru a forma diferite variante de realizare ale invenției. Toate realizărilor compușilor prezenți, formate prin combinarea realizărilor substituente discutate mai sus se încadrează în scopul invenției solicitantului.

Compușii divulgării au fost denumiți folosind algoritmul de denumire Name 2016.1.1 (versiunea fișierului N30E41, construit 86668, 25 mai, 2016) sau Name 2017.2.1 (versiunea fișierului N40E41, construit 96719, 06 septembrie 2017) de către Advanced Chemical Development, Inc. sau algoritmul de denumire Struct = Name ca parte a CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076 sau versiunea profesională 15.0.0.106.

Compușii invenției pot exista ca stereoizomeri în care sunt prezente centre asimetrice sau chirale. Acești stereoizomeri sunt *„R”* sau „*S*” în funcție de configurația substituenților din jurul atomului de carbon chiral. Termenii *„R”* și „*S*” folosiți aici sunt configurații definite în Recomandările IUPAC 1974 pentru Secțiunea E, Stereochimia fundamentală, în Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Divulgarea are în vedere diferiți stereoizomeri și amestecuri ale acestora și acestea sunt incluse în mod specific în scopul acestei divulgări. Stereoizomerii includ enantiomeri și diastereomeri și amestecuri de enantiomeri sau diastereomeri. Stereoizomerii individuali ai compușilor divulgării pot fi preparați sintetic din materii prime disponibile comercial care conțin centre asimetrice sau chirale

sau prin prepararea amestecurilor racemice urmate de metode de rezoluție bine cunoscute celor cu cunoștințe obișnuite în domeniu. Aceste metode de rezoluție sunt exemplificate prin (1) atașarea unui amestec de enantiomeri la un auxiliar chiral, separarea amestecului rezultat de diastereomeri prin recristalizare sau cromatografie și eliberarea opțională a produsului optic pur de cel auxiliar așa cum este descris în Furnis, Hannaford, Smith și Tatchell, „Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", ediția a 5-a (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Anglia sau (2) separarea directă a amestecului de enantiomeri optici pe coloane cromatografice chirale sau (3) metode de recristalizare fracțională.

Compușii invenției pot exista sub formă de izomeri *cis* sau *trans*, în care substituenții de pe un inel pot fi atașați în așa fel încât sunt de aceeași parte a inelului (*cis*) în raport unul cu celălalt sau pe laturile opuse ale inelului în raport unul cu celălalt (*trans*). De exemplu, ciclobutanul poate fi prezent în configurația *cis* sau *trans* și poate fi prezent ca un singur izomer sau ca un amestec de izomeri *cis* și *trans*. Izomerii *cis* sau *trans* individuali ai compușilor divulgării pot fi preparați sintetic din materii prime disponibile comercial folosind transformări organice selective sau preparate într-un singur izomeric prin purificarea amestecurilor de izomeri *cis* și *trans*. Astfel de metode sunt cunoscute de specialiștii în domeniu și pot include separarea izomerilor prin recristalizare sau cromatografie.

Trebuie înțeles că compușii divulgării pot avea forme tautomere, precum și izomeri geometrici și că acestea constituie, de asemenea, un aspect al divulgării.

Prezenta dezvăluire include toți compușii cu Formula (I), II sau III marcați izotopic acceptabili farmaceutic, în care unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți de atomi care au același număr atomic, dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă care predomină în natură. Exemple de izotopi potriviți pentru includerea în compușii dezvăluirii includ izotopi de hidrogen, cum ar fi ^{2}H și ^{3}H, carbon, cum ar fi ^{11}C, ^{13}C și ^{14}C, clor, cum ar fi ^{36}Cl, fluor, cum ar fi ^{18}F, iod, cum ar fi ^{123}I și ^{125}I, azot, cum ar fi ^{13}N și ^{15}N, oxigen, cum ar fi ^{15}O, ^{17}O și ^{18}O, fosfor, cum ar fi ^{32}P, și sulf, cum ar fi ^{35}S. Anumiți compuși marcați izotopic cu Formula (I), II, sau III de exemplu, cei care încorporează un izotop radioactiv, sunt utili în studiile de distribuție a medicamentelor și/sau a țesuturilor de substrat. Izotopii radioactivi de tritiu, ***adică*** ^{3}H și carbon-14, ***adică*** ^{14}C, sunt deosebit de utili în acest scop, având în vedere ușurința lor de încorporare și mijloacele gata de detectare. Substituția cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, ***adică*** ^{2}H, poate permite anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, de exemplu, creșterea timpului de înjumătățire *in vivo* sau necesarul de dozare redus și, prin urmare, poate fi preferată în unele circumstanțe. Substituția cu izotopi emițători de pozitroni, cum ar fi ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O și ^{13}N, poate fi utilă în studiile de Topografie cu Emisie de Pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorului substratului. Compușii marcați izotopic cu Formula (I), II, sau III pot fi în general preparați prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procese similare celor descrise în Exemplele însoțitoare, folosind un reactiv marcat izotopic corespunzător în locul reactivului nemarcat folosit anterior.

Astfel, desenele formulei din această specificație pot reprezenta doar una dintre formele posibile tautomere, geometrice sau stereoizomerice. Se înțelege că divulgarea cuprinde orice formă tautomerică, geometrică sau stereoizomerică și amestecuri ale acestora și nu se limitează doar la o formă tautomeră, geometrică sau stereoizomerică folosită în desenele formulei.

Compușii cu Formula (I), (II), sau (III) pot fi utilizați sub formă de săruri acceptabile farmaceutic. Expresia „sare acceptabilă farmaceutic" înseamnă acele săruri care sunt, în sfera de aplicare a unei judecăți medicale temeinice, potrivite pentru utilizare în contact cu țesuturile omului și animalelor inferioare, fără toxicitate, iritare, răspuns alergic și altele asemenea și sunt proporționale cu un raport rezonabil beneficiu/risc.

Compușii Formulei (I), (II), și (III) pot conține o funcționalitate fie bazică sau fie acidă, sau ambele, și pot fi transformați într-o sare acceptabilă farmaceutic, atunci când se dorește, folosind un acid sau o bază adecvată. Sărurile pot fi preparate *in situ* în timpul izolării finale și purificării compușilor divulgării.

Termenul „promedicament acceptabil farmaceutic" sau „promedicament", așa cum este utilizat aici, se referă la derivați de compuși care au grupări clivabile. Astfel de derivați devin, prin solvoliză sau în condiții fiziologice, compuși care sunt activi farmaceutic *in vivo.* Promedicamentele sunt, în sfera unei judecăți medicale solide, potrivite pentru utilizare în contact cu țesuturile oamenilor și animalelor inferioare fără toxicitate, iritare, răspuns alergic și altele asemenea, proporționale cu un raport rezonabil beneficiu/risc, și eficiente pentru utilizarea lor prevăzută.

Prezenta divulgare are în vedere un compus cu Formula (I), (II), sau (III) format prin mijloace sintetice sau format prin biotransformarea in vivo a unui promedicament.

Compușii descriși aici pot exista în forme nesolvate, precum și în forme solvate, inclusiv forme hidratate, cum ar fi hemihidrați. În general, formele solvate, cu solvenți acceptabili farmaceutic, cum ar fi apa și etanolul, printre altele, sunt echivalente cu formele nesolvate pentru scopurile invenției.

Compoziții farmaceutice

Când este utilizat ca produs farmaceutic, un compus al dezvăluirii este administrat de obicei sub forma unei compoziții farmaceutice care cuprinde o cantitate eficientă terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), (II), (III), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, împreună cu un purtător acceptabil farmaceutic. Expresia „compoziție farmaceutică" se referă la o compoziție adecvată pentru administrare în uz medical sau veterinar. Termenul „purtător acceptabil farmaceutic", așa cum este utilizat aici, înseamnă un material de umplutură netoxic, inert, solid, semisolid sau lichid, diluant, încpasulând materialul sau formularea auxiliară de orice tip.

Metode de utilizare

Compușii și compozițiile care utilizează orice cantitate și orice cale de administrare pot fi administrate unui subiect pentru tratamentul sau prevenirea fibrozei chistice, insuficienței pancreatice, Sindromului Sjogren (SS), bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) sau bolii căilor respiratorii obstructive cronice (BROC).

Termenul „administrare” se referă la metoda de contactare a unui compus cu un subiect.

Compușii invenției sunt utili ca modulatori ai CFTR. Astfel, compușii și compozițiile sunt utile în special pentru tratarea sau diminuarea severității sau progresiei unei boli, tulburări sau a unei afecțiuni în care este implicată hiperactivitatea sau inactivitatea CFTR. În consecință, este dezvăluită aici o metodă pentru tratarea fibrozei chistice la un subiect, în care metoda cuprinde etapa de administrare la subiectul menționat a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu Formula (I), (II) sau (III) sau a unei realizări preferate a acestuia așa cum este prezentat mai sus, cu sau fără un purtător acceptabil farmaceutic. În special, metoda este pentru tratamentul sau prevenirea fibrozei chistice. Într-o realizare mai particulară, fibroza chistică este cauzată de o mutație de clasă I, II, III, IV, V și/sau VI.

De asemenea, sunt dezvăluiți compuși conform invenției sau dezvăluirii sau compoziții farmaceutice care cuprind un compus conform invenției sau dezvăluirii, pentru utilizare în medicină. Într-o realizare particulară, prezenta invenție furnizează compuși ai invenției sau dezvăluirii, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora sau o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus al invenției sau dezvăluirii, pentru utilizare în medicină. Într-o realizare mai particulară, prezenta invenție furnizează compuși ai invenției sau dezvăluirii sau compoziții farmaceutice care cuprind un compus al invenției sau dezvăluirii, pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice. Într-o realizare mai particulară, fibroza chistică este cauzată de o mutație de clasă I, II, III, IV, V și/sau VI.

O realizare este îndreptată către utilizarea unui compus conform cu Formula (I), (II) sau (III), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, în prepararea unui medicament. Medicamentul poate cuprinde opțional unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. În unele realizări, medicamentul este pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice. Într-o realizare mai particulară, fibroza chistică este cauzată de o mutație de clasă I, II, III, IV, V și/sau VI.

De asemenea, este dezvăluită aici utilizarea unui compus conform cu Formula (I), (II) sau (III), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, la fabricarea unui medicament pentru

tratamentul fibrozei chistice. Medicamentul poate cuprinde opțional unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Într-o realizare particulară, dezvăluirea este îndreptată către utilizarea unui compus conform cu Formula (I), (II) sau (III), sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, la fabricarea unui medicament pentru tratamentul fibrozei chistice. Într-o realizare mai particulară, fibroza chistică este cauzată de o mutație de clasă I, II, III, IV, V și/sau VI.

Într-o realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice care cuprind un compus al invenției sau dezvăluirii sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Într-o altă realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus al invenției sau dezvăluirii sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari în care agenții terapeutici suplimentari sunt selectați din grupul format din modulatori CFTR și amplificatori CFTR. Într-o altă realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus al invenției sau dezvăluirii sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari în care agenții terapeutici suplimentari sunt modulatori CFTR.

Compușii prezenți sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi administrați ca singurul agent activ sau pot fi coadministrați cu alți agenți terapeutici, inclusiv alți compuși sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, care demonstrează aceeași activitate terapeutică sau similară și care sunt stabiliți să fie siguri și eficienți pentru o astfel de administrare combinată. Compușii prezenți pot fi coadministrați unui subiect. Termenul „coadministrat" înseamnă administrarea a doi sau mai mulți agenți terapeutici diferiți la un subiect într-o singură compoziție farmaceutică sau în compoziții farmaceutice separate. Astfel, coadministrarea implică administrarea în același timp a unei singure compoziții farmaceutice cuprinzând doi sau mai mulți agenți terapeutici sau administrarea a două sau mai multe compoziții diferite la același subiect în același timp sau în momente de timp diferite.

Compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu o cantitate eficientă terapeutic din unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari pentru a trata o boală mediată de CFTR, în care exemplele de agenți terapeutici includ, dar nu sunt limitate la antibiotice (pentru de exemplu, aminoglicozide, colistină, aztreonam, ciprofloxacină și azitromicină), expectoranți (de exemplu, soluție salină hipertonică, acetilcisteină, dornază alfa și denufosol), suplimente de enzime pancreatice (de exemplu, pancreatină și pancrelipază), inhibitori blocanți ai canalului epitelial de sodiu (ENA), modulatori CFTR (de exemplu, potențiatori CFTR, corectori CFTR) și amplificatori CFTR.

Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu unul sau doi modulatori CFTR și un amplificator CFTR. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un potențiator, unul sau mai mulți corectori și un amplificator CFTR. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu unul sau mai mulți modulatori CFTR. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un modulator CFTR. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu două modulatoare CFTR. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu trei modulatori CFTR. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un potențiator și cu unul sau mai mulți corectori. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un potențiator și doi corectori. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un potențiator. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu unul sau mai mulți corectori. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un corector. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu doi corectori. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu unul sau mai mulți corectori și un

amplificator. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un corector și un amplificator. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu doi corectori și un amplificator. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu un corector. Într-o realizare, compușii invenției și dezvăluirii sau sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pot fi coadministrate cu doi corectori.

Exemple de potențiatori CFTR includ, dar nu se limitează la, 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-carboxamidă, și 3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil} piridin-2-carboxamidă. Exemple de potențiatori sunt dezvăluiți și în publicații: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373, WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014/180562, WO2015018823, WO2016193812 și WO2017208115.

Într-o realizare, potențatorul poate fi selectat din grupul format din

Ivacaftor (VX-770, *N*-(2,4-di-*terț*-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-3-carboxamidă);

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-carboxamidă;

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

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

2-(1-hidroxiciclopropancarboxamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-*4H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamidă; 5,5,7,7-tetrametil-2-(2-(trifluormetil)benzamido)-5,7-dihidro-*4H*-tieno[2,3-*c*]piran-3-carboxamidă;

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

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

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

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-carboxamidă;

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-carboxamidă;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-c]piran-2-il)-5-izopropil-1*H*-pirazol-3-carboxamidă;

N-(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4*H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-carboxamidă;

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

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-carboxamidă;

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-carboxamidă;

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

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-carboxamidă;

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

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-carboxamidă;

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-carboxamidă;

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-carboxamidă;

2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamidă;

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

acid 5-(2-metoxi-etoxi)-1*H*-pirazol-3-carboxilic (3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-c]piran-2-il)-amidă;

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

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

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

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

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

[5-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-*4H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metil di hidrogen fosfat;

[3-[(3-carbamoil-5,5,7,7-tetrametil-*4H*-tieno[2,3-*c*]piran-2-il)carbamoil]pirazol-1-il]metil di hidrogen fosfat;

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-carboxamidă;

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-carboxamidă;

2-[[(2*S*)-2-hidroxipropanoil]amino]-5,5,7,7-tetrametil-4*H*-tieno[2,3-c]piran-3-carboxamidă;

3-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{[4-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

3-amino-*N*-[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

3-amino-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridină-2-carboxamidă;

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

3-amino-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-*N*-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]piridină-2-carboxamidă;

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

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

(3-amino-5-{[4-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(azetidin-1-il)metanonă;

(3-amino-5-{[4-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]metanonă;

(3-amino-5-{[4-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-fluoroazetidin-1-il)metanonă;

3-amino-*N*-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-5-{[4-(trifluormetil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

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

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

rac-3-amino-*N*-[(3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-3-il]-5-{[2-(trifluormetoxi)fenil] sulfonil}piridină-2-carboxamidă;

3-amino-5-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridină-2-carboxamidă;

(3-amino-5-{[2-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluormetil) azetidin-1-il]metanonă;

3-amino-*N*-(2-hidroxi-4-metilpentil)-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridină-2-carboxamidă;

(3-amino-5-{[4-(trifluormetil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanonă;

3-amino-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-5-{[4-(trifluormetil)piperidin-1-il]sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)etil]-5-{[4-(trifluormetoxi)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

3-amino-5-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)piridin-2-carboxamidă;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]piridin-2-carboxamidă;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(2*R*)-2-hidroxi-3-metoxipropil]piridină-2-carboxamidă;

3-amino-*N*-[2-oxo-2-(propan-2-ilamino)etil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

(3-amino-5-{[4-(trifluormetil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanonă;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluormetil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridină-2-carboxamidă;

(3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}piridin-2-il)[3-hidroxi-3-(trifluormetil)azetidin-1-il]metanonă;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridin-2-carboxamidă;

3-amino-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}-*N*-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]piridină-2-carboxamidă;

3-amino-*N*-[2-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil]-5-{[4-(trifluorometil)fenil] sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

3-amino-*N*-(3-*terț*-butoxi-2-hidroxipropil)-5-{[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil] sulfonil}piridin-2-carboxamidă;

[3-amino-5-(fenilsulfonil)piridin-2-il][3-hidroxi-3-(trifluormetil)azetidin-1-il]metanonă;

{3-amino-5-[(3-fluorofenil)sulfonil]piridină-2-il}[3-hidroxi-3-(trifluorometil)azetidin-1-il]metanonă; și

3-amino-*N*-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5-{[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil}piridină-2-carboxamidă.

Exemple nelimitative de corectori includ Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-indol-5-

il}ciclopropancarboxamidă (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG2851, GLPG3221, PTI-801, VX-152, VX-440, VX-659, VX-445, FDL169, FDL304, FD2052160, și FD2035659. Exemple de corectori sunt de asemenea dezvăluite în Cererile de Brevet SUA 14/925649, 14/926727, 15/205512, 15/496094, 15/287922, 15/287911, 15/723896 and 15/726075.

Într-o realizare, corectoroo pot fi selectați din grupul format din 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}ciclopropancarboxamidă (VX-661);

VX-983;

GLPG2665;

GLPG2737;

GLPG3221;

PTI-801;

VX-152;

VX-440;

VX-659;

VX-445

FDL169

FDL304;

FD2052160;

FD2035659;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-6-metoxi-3,4-dihidro-*2H* -cromen-2- il]benzoic;

acid 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]ciclohexancarboxilic;

acid 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]benzoic;

acid 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-*2H*-cromen-2- il]ciclohexanecarboxilic;

acid 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]benzoic;

acid 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-metilciclopentanecarboxilic;

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]benzamidă;

acid 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]benzoic;

acid 3-[(2*R*,4*R*)-7-(benziloxi)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil] carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluormetil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]benzoic;

acid 3 -[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-*2H*-cromen-2-il]ciclohexanecarboxilic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid *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]benzoic;

acid *rac* -4-[(2R,4S)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoic;

acid 3-[(2*S*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoic;

acid 3-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoic;

acid *rac*-3-[(*2R*,*4S*,*6S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)-6-feniltetrahidro-2*H*-piran-2- il]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 4-[(2*R*,4*S*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil} amino)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]benzoic;

4-[6-(4-cianopiperidin-1-il)piridin-3-il]-3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxamidă;

3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-4-[4-(metoximetil)pi peridin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-carboxamidă;

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-carboxamidă;

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*]piridină-6-carboxamidă;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etansulfonil]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină -6-carboxamidă;

3-ciclobutil-*N*-[2-(dimetilamino)etansulfonil]-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxamidă;

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-carboxamidă;

3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-4-{4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperidin-1-il}-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxamidă;

3-ciclobutil-4-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]-*N*-(oxolan-3-sulfonil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxamidă;

3-ciclobutil-*N*-(dimetilsulfamoil)-1-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxi[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6- carboxamidă;

3-ciclobutil-*N*-(morfolină-4-sulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxamidă;

3-ciclobutil-*N* -(morfolin-4-sulfonil)-1-fenil-4-{4 -[(pirolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1H-pirazolo[3,4-*b*]pirid-ină-6-carboxamidă;

3-ciclobutil-*N*-(metansulfonil)-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxamidă;

acid 3-ciclobutil-4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxilic;

acid 3-ciclobutil-1-fenil-4-{4-[(pirolidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridină-6-carboxilic;

acid 5-*[(*2*R,*4*R)*-4-{[(7R)-2,2ddifluoro-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-carboxilic;

acid 6-[(2*R,*4*R)*-4-{[(7R)-2,2-difluor-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3 -*f]*[1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]piridin-3-carboxilic;

acid *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-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilic;

acid 6 -[(2*R,*4*R*)-7-(difluormetoxi)-4 -{[(7R)-2,2-difluor-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-carboxilic;

acid *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-carboxilic;

etil *trans*-4-[(*2S*,*4S*)-7-(difluormetoxi)-4 -{[(7*R*)-2,2-difluoro-7-metil-6,7-dihidro-*2H*-furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7- carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilat;

acid *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-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilic;

acid *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-carboxilic;

1 -[(2*R,*4*R*)-4 - {[(7R)-2,2-difluor-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,3 -*f*][1,3]benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclopropan-1-carboxilic;

acid *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-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilic;

acid *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-carboxilic;

acid *trans*-4-[(2*R*,4*R*)-4-{[(7R)-2,2-difluor-7-metil-6,7-dihidro-2*H*-furo[2,31][1,3] benzodioxol-7-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilic;

acid *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-carboxilic;

acid *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-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilic;

acid 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}benzoic;

acid 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzofiran-2-il]benzoic;

acid 4-[(2*R*,4*R*)-4-{[1-(4-bromofenil)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoic;

acid 4 -[(2*R*,4*R*)-7-metoxi-4-({1-[4-(trifluormetil)fenil]ciclopropan-1-carbonil}amino)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2- il]benzoic;

acid 4-[(2R,4*R*)-7-metoxi-4-{[1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carbonil]amino}-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]benzoic;

acid 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}benzoic;

acid 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]benzoic;

acid 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]benzoic;

acid *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-carboxilic;

acid *trans*-4 -[(2*R,*4*R*)-4 -{[1-(2,2-difluoro-2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropan-1-carbonil]amino}-7-(trifluormetoxi)-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-2-il]ciclohexan-1-carboxilic; și acid 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-carboxilic.

Într-o realizare, agentul terapeutic suplimentar este un amplificator CFTR. Amplificatoarele CFTR îmbunătățesc efectul modulatorilor CFTR cunoscuți, cum ar fi potențiatori și corectori. Exemple de amplificatoare CFTR includ PTI130 și PTI-428. Exemple de amplificatoare sunt, de asemenea, dezvăluite în Publicațiile Internaționale de Brevet Nr. WO2015138909 și WO2015138934.

Într-o realizare, agentul terapeutic suplimentar este un stabilizator CFTR. Stabilizatorii CFTR sporesc stabilitatea CFTR corectată care a fost tratată cu un corector, corector/potențiator sau alte combinații modulatoare CFTR. Un exemplu de stabilizator CFTR este cavosonstat (N91115). Exemple de stabilizatori sunt de asemenea dezvăluite în publicația internațională de brevet nr.: WO2012048181.

Într-o realizare, agentul terapeutic suplimentar este un agent care reduce activitatea blocantului canalului de sodiu epitelial (ENaC) fie direct prin blocarea canalului, fie indirect prin modularea proteazelor care duc la o creștere a activității ENaC (de exemplu, proteaze serine, proteaze activatoare de canal). Exemple de astfel de agenți includ camostat (un inhibitor de protează asemănător cu tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, Aerolitic, amilorid și VX-371. Agenți suplimentari care reduc activitatea blocantului canalului de sodiu epitelial (ENaC) pot fi găsiți, de exemplu, în Publicațiile Internaționale de Brevet nr. WO2009074575 și WO2013043720; și Brevetul SUA nr. US8999976.

Într-o realizare, inhibitorul ENaC este VX-371.

Într-o realizare, inhibitorul ENaC este SPX-101 (S18).

Această dezvăluire este, de asemenea, direcționată către truse care cuprind unul sau mai mulți compuși și/sau săruri ale invenției și dezvăluirii și, opțional, unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari.

Această dezvăluire este, de asemenea, direcționată către metode de utilizare a compușilor, sărurilor, compozițiilor, și/sau truselor invenției și dezvăluirii pentru, de exemplu, a modula proteina Regulatorului de Conductanță Transmembranară în Fibroza Chistică (CFTR) și a trata o boală tratabilă prin modularea proteinei Regulatorului de Conductanță Transmembranară în Fibroza Chistică (CFTR) (inclusiv fibroza chistică, sindromul Sjogren, insuficiența pancreatică, bolile pulmonare obstructive cronice și bolile căilor respiratorii obstructive cronice).

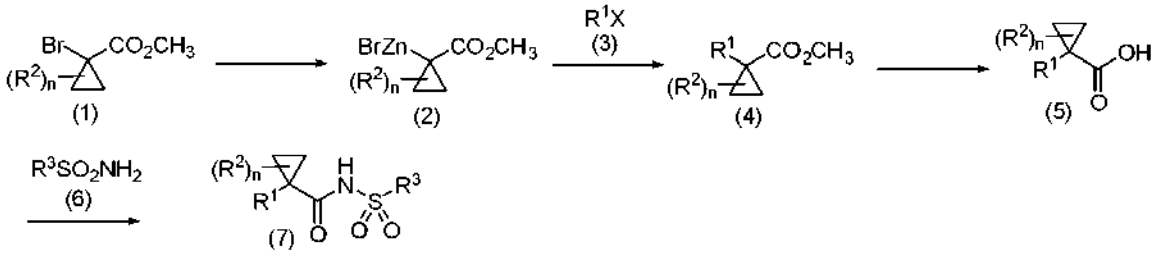
Sinteză generală

Compușii din prezenta dezvăluire, și compușii specifici din prezenta invenție, pot fi mai bine înțeleși în legătură cu următoarele scheme sintetice și metode care ilustrează un mijloc prin care compușii pot fi preparați.

Compușii acestei dezvăluiri pot fi preparați printr-o varietate de proceduri sintetice. Procedurile reprezentative sunt prezentate în Schemele 1-4, dar nu se limitează la acestea. În Schemele 1-4, variabilele A^1, R^1, R^2, R^3, R^4, și n sunt așa cum s-au descris în Rezumat, sau reprezintă un radical care poate fi transformat într-una din grupările menționate folosind transformări chimice cunoscute de o persoană de specialitate în domeniu.

Scheme

Schema 1



Schema 1 descrie sinteza compușilor cu formula (7) din compușii cu formula (1). Compușii cu formula (1), în care R^2 și n sunt așa cum s-au descris aici, pot fi tratați cu o suspensie de zinc care conține un amestec de clorură de indiu (III), zinc și brom pentru a furniza compuși organozinc cu formula (2). Reacția este de obicei realizată sub azot la temperatura ambiantă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, tetrahidrofuran, înainte de creșterea la o temperatură mărită după adiție.

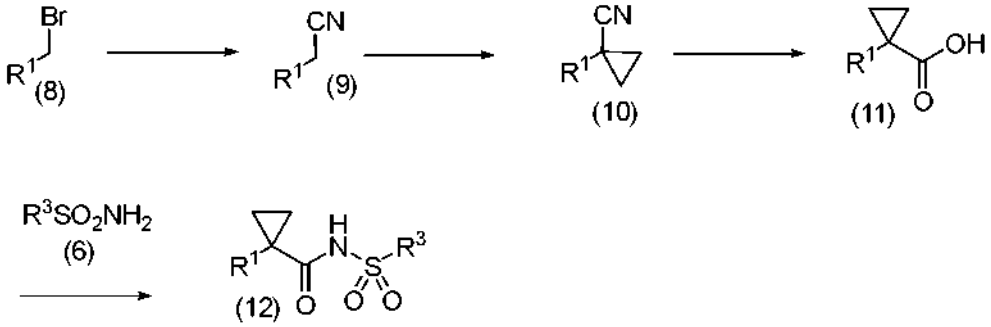
Compușii cu formula (4) pot fi preparați prin reacția compușilor cu formula (3) în care R^1 este așa cum s-a descris aici și X este I, Br, Cl sau triflat, cu compuși organozinc cu formula (2) în condiții de cuplare Negishi cunoscute celor de specialitate în domeniu și disponibili pe scară largă în literatură. Reacția necesită de obicei utilizarea unui catalizator de paladiu sau nichel și poate necesita utilizarea unui ligand. Exemple de catalizatori includ, dar nu se limitează la, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu (II) (PEPPSI-IPentCl), tetrakis(trifenilfosfină)nichel(O), tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(O), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II), diclorometan de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(O) și acetat de paladiu(II). Exemple de liganzi includ, dar nu se limitează la, trifenilfosfină, 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), Chiraphos și 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- *terț*-butilfosfino)ferocen. Reacția poate fi condusă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, apă, dioxan, 1-metil-2-pirolidinonă, *N, N*-dimetilacetamidă, 1,2-dimetoxietan, *N, N*-dimetilformamidă, toluen, etanol, tetrahidrofuran și altele asemenea sau amestecuri ale acestora. Reacția poate fi condusă la temperaturi ambiante sau ridicate și opțional într-un cuptor cu microunde.

Esterii cu formula (4) pot fi hidrolizați într-o soluție apoasă de hidroxid pentru a furniza compuși cu formula (5). Reacția se efectuează de obicei într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita

la, metanol, tetrahidrofuran sau amestecuri ale acestora și poate fi efectuată la temperatura ambiantă sau la o temperatură ridicată.

Acizii carboxilici cu formula (5) pot fi cuplați cu sulfonamide cu formula (6), în care R^3 este așa cum este descris aici, pentru a furniza compușii cu formula (7), care sunt reprezentativi pentru compușii cu Formula (I). Exemple de condiții cunoscute pentru a genera compuși cu formula (7) dintr-un amestec de acid carboxilic și o sulfonamidă includ, dar nu se limitează la, adăugarea unui reactiv de cuplare cum ar fi, fără a se limita la, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidă sau 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (EDC, EDAC sau EDCI) sau sarea clorhidrat corespunzătoare, 1,3-diciclohexilcarbodiimidă (DCC), clorură fosfinică de bis(2-oxo-3-oxazolidinil) (BOPCI), *N-[*(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-il]metilen-*N*-metilmetanaminiu hexafluorofosfat N-oxid sau 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat sau 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat (HATU), *O*-(benzotriazol-1-il)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiluroniu tetrafluoroborat (TBTU), 2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouroniu hexafluorofosfat (V)(HBTU) și 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6 - trioxatrifosfinan 2,4,6-trioxid (T3P®). Reactivii de cuplare pot fi adăugați ca un solid, o soluție sau ca reactiv legat la o rășină solidă de sprijin. În plus față de reactivii de cuplare, reactivii de cuplare auxiliară pot facilita reacția de cuplare. Reactivii auxiliari de cuplare care sunt adesea folosiți în reacțiile de cuplare includ, dar nu sunt limitați la, 4-(dimetilamino)piridină (DMAP), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) și 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Reacția poate fi efectuată opțional în prezența unei baze cum ar fi, dar fără a se limita la, trietilamină, *N*,*N*-diizopropiletilamină sau piridină. Reacția de cuplare poate fi realizată în solvenți precum, dar fără a se limita la, tetrahidrofuran, *N*,*N*-dimetilformamidă, *N*,*N*-dimetilacetamidă, dimetil sulfoxid, diclorometan și acetat de etil. Reacțiile pot fi efectuate la temperatura ambiantă sau mărită. Încălzirea se poate realiza fie convențional, fie cu iradiere cu microunde.

Schema 2



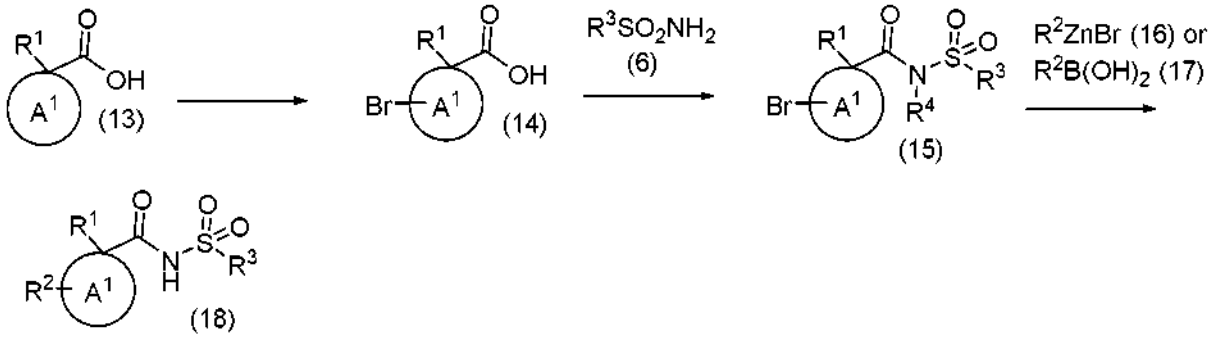
Așa cum se arată în Schema 2, compușii cu formula (12) pot fi preparați din compuși ai formulei (8). Compușii cu formula (8), în care R^1 este așa cum este descris aici, pot fi tratați cu o soluție apoasă de cianură de sodiu pentru a furniza compușii cu formula (9). Reacția este de obicei realizată la o temperatură ridicată într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, etanol.

Compușii cu formula (10) pot fi preparați prin reacția compușilor cu formula (9) cu o bază puternică cum ar fi, dar fără a se limita la, hidrură de sodiu, urmată de 1,2-dibromoetan. Reacția este de obicei realizată la temperatura ambiantă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, *N,N*-dimetilformamidă.

Compușii cu formula (10) pot fi tratați cu un acid puternic sau o bază puternică, cum ar fi hidroxidul de sodiu sau litiu, pentru a furniza compușii cu formula (11). Reacția este de obicei realizată la o temperatură ridicată într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, etanol.

Acizii carboxilici cu formula (11) pot fi cuplați cu sulfonamidele cu formula (6), așa cum este descris în Schema 1, în care R^3 este așa cum este descris aici, pentru a furniza compușii cu formula (12), care sunt reprezentativi pentru compușii cu Formula (I).

Schema 3



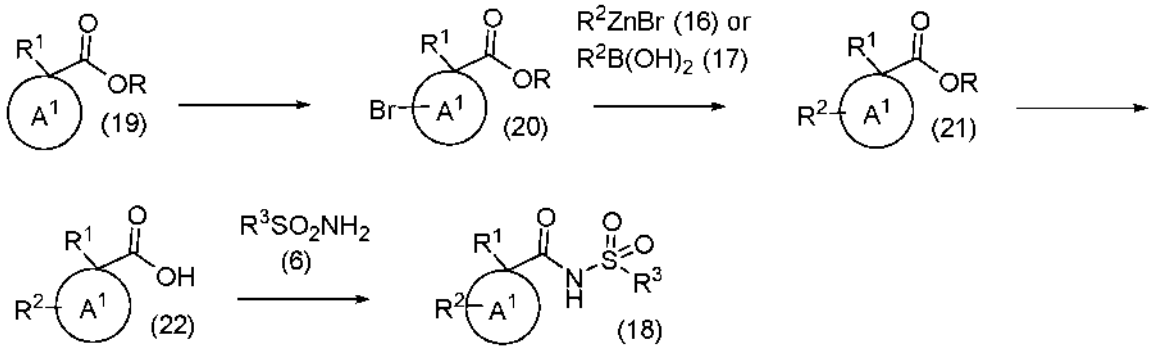
Schema 3 descrie sinteza compușilor cu formula (18) din compușii cu formula (13). Compușii cu formula (13), în care R^1 și A^1 sunt așa cum s-au descris aici, pot fi tratați cu N-bromosuccinimidă pentru a furniza compușii cu formula (14). Reacția este de obicei realizată la temperatura ambiantă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, diclorometan.

Acizii carboxilici cu formula (14) pot fi cuplați cu sulfonamidele cu formula (6), așa cum este descris în Schema 1, în care R^3 este așa cum s-a descris aici, pentru a furniza compuși cu formula (15).

Compușii cu formula (18), care sunt reprezentativi pentru compușii cu Formula (I), pot fi preparați prin reacția compușilor cu formula (15) cu compușii organozinc cu formula (16), în care R^2 este așa cum s-a descris aici, în condiții de cuplare Negishi cunoscut specialiștilor în domeniu și disponibili pe scară largă în literatură. Reacția necesită de obicei utilizarea unui catalizator de paladiu sau nichel și poate necesita utilizarea unui ligand. Exemple de catalizatori includ, dar nu se limitează la, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu (II) (PEPPSI-IPentCl), tetrakis(trifenilfosfină)nichel(0), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II), diclorometan de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0) și acetat de paladiu(II). Exemple de liganzi includ, dar nu se limitează la, trifenilfosfină, 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), Chiraphos și 1,2,3,4,5 - pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen. Reacția poate fi condusă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, apă, dioxan, 1-metil-2-pirolidinonă, *N,N*-dimetilacetamidă, 1,2-dimetoxietan, *N,N*-dimetilformamidă, toluen, etanol, tetrahidrofuran și altele asemenea sau amestecuri ale acestora. Reacția poate fi condusă la temperaturi ambiante sau ridicate și opțional într-un cuptor cu microunde.

Alternativ, compușii cu formula (18) pot fi preparați prin reacția compușilor cu formula (15) cu compuși de acid boronic cu formula (17), în care R^2 este așa cum s-a descris aici (sau echivalenți de ester boronic), în condiții de cuplare Suzuki cunoscute de persoanele calificate în domeniu și disponibili pe scară largă în literatură. Reacția necesită de obicei utilizarea unei baze și a unui catalizator. Exemplele de baze includ, dar nu se limitează la acestea, carbonat de potasiu, *t*-butoxid de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu și fluorură de cesiu. Exemple de catalizatori includ, dar nu se limitează la, tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0), diclorometan de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) și tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0). Reacția poate fi condusă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, apă, dioxan, 1,2-dimetoxietan, *N,N*-dimetilformamidă, toluen, etanol, tetrahidrofuran și altele asemenea sau amestecuri ale acestora. Reacția poate fi condusă la temperaturi ambiante sau ridicate și opțional într-un cuptor cu microunde.

Schema 4



Așa cum este descris în Schema 4, compușii cu formula (19), în care A^1 și R^1 sunt așa cum sunt descriși aici, și R este o grupare alchil, pot fi tratați cu tribromură de benziltrimetilamoniu pentru a furniza compușii cu formula (20). Reacția este de obicei realizată la temperatura ambiantă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, tetrahidrofuran, apă, sau amestecuri ale acestora.

Compușii cu formula (21) pot fi preparați prin reacția compușilor cu formula (20) cu compușii organozinc cu formula (16), în care R^2 este așa cum este descris aici, în condiții de cuplare Negishi cunoscute de către specialiștii în domeniu și sunt disponibili pe scară largă în literatură. Reacția necesită de obicei utilizarea unui catalizator de paladiu sau nichel și poate necesita utilizarea unui ligand. Exemple de catalizatori includ, dar nu se limitează la, dicloro[4,5-dicloro-1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu(II) (PEPPSI-IPentCl), tetrakis(trifenilfosfină)nichel(0), tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II), diclorometan de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0) și acetat de paladiu(II). Exemple de liganzi includ, dar nu se limitează la, trifenilfosfină, 1,2-bis(difenilfosfino)etan (dppe), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), Chiraphos și 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen. Reacția poate fi condusă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, apă, dioxan, 1-metil-2-pirolidinonă, *N,N*-dimetilacetamidă, 1,2-dimetoxietan, *N,N*-dimetilformamidă, toluen, etanol, tetrahidrofuran și altele asemenea sau amestecuri ale acestora. Reacția poate fi condusă la temperaturi ambiante sau ridicate și opțional într-un cuptor cu microunde.

Alternativ, compușii cu formula (21) pot fi preparați prin reacția compușilor cu formula (20) cu compuși de acid boronic cu formula (17), în care R^2 este așa cum s-a descris aici (sau echivalenți de ester boronic), în condiții de cuplare Suzuki cunoscute de persoanele calificate în domeniu și disponibili pe scară largă în literatură. Reacția necesită de obicei utilizarea unei baze și a unui catalizator. Exemplele de baze includ, dar nu se limitează la, carbonat de potasiu, *t*-butoxid de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu și fluorură de cesiu. Exemple de catalizatori includ, dar nu se limitează la, tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0), diclorometan de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) și tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0). Reacția poate fi condusă într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, apă, dioxan, 1,2-dimetoxietan, *N,N*-dimetilformamidă, toluen, etanol, tetrahidrofuran și altele asemenea sau amestecuri ale acestora. Reacția poate fi condusă la temperaturi ambiante sau ridicate și opțional într-un cuptor cu microunde.

Esterii cu formula (21) pot fi hidrolizați într-o soluție apoasă de hidroxid pentru a furniza compuși cu formula (22). Reacția se efectuează de obicei într-un solvent cum ar fi, dar fără a se limita la, metanol, tetrahidrofuran sau amestecuri ale acestora și poate fi efectuată la temperatura ambiantă sau la o temperatură ridicată.

Acizii carboxilici cu formula (22) pot fi cuplați cu sulfonamidele cu formula (6), așa cum este descris în Schema 1, în care R^3 este așa cum s-a descris aici, pentru a furniza compușii cu formula (18), care sunt reprezentativi pentru compușii cu Formula (I).

Proceduri de sinteză chimică

Lista prescurtărilor utilizate în secțiunea de exemple: min pentru minut; DBU pentru 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-enă; DCI pentru ionizare chimică de desorbție; DMSO pentru dimetil sulfoxid; EDCI pentru clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă; ESI pentru ionizare prin electropulverizare; HATU pentru 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniu 3-oxid hexafluorofosfat; HPLC pentru cromatografie lichidă de înaltă performanță; SM pentru spectrometrie de masă; RMN pentru rezonanță magnetică nucleară; wt pentru greutate și UPLC pentru cromatografie lichidă ultra performantă.

Compușii invenției și dezvăluirii pot fi preparați din materii prime disponibile cu ușurință, utilizând următoarele metode și proceduri generale. Se va aprecia că atunci când s-au dat condiții tipice sau preferate ale procesului (***adică*** temperaturi de reacție, timpi, raporturi molare de reactanți, solvenți, presiuni etc.), se pot utiliza și alte condiții de proces, dacă nu se specifică altfel. Condițiile optime de reacție pot varia cu reactanții particulari sau cu solventul utilizat, dar astfel de condiții pot fi determinate de un specialist în domeniu prin proceduri de optimizare de rutină.

În plus, așa cum va fi evident pentru specialiștii în domeniu, grupările de protecție convenționale pot fi necesare pentru a împiedica anumite grupări funcționale să sufere reacții nedorite. Alegerea unei grupări de protecție adecvată pentru o anumită grupare funcțională, precum și condițiile adecvate pentru protecție și deprotejare sunt bine cunoscute în domeniu (Protective Groups in Organic Synthesis a treia ediție; Greene, T W and Wuts, P G M, Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1991).

Următoarele metode sunt prezentate cu detalii privind prepararea compușilor invenției și divulgării, așa cum s-a definit mai sus aici și exemplele comparative. Un compus al invenției și dezvăluirii poate fi preparat din materii prime și reactivi cunoscuți sau disponibili comercial de către un specialist în domeniul sintezei organice.

Toți reactivii au calitate comercială și au fost folosiți cum au fost primiți fără purificare suplimentară, cu excepția cazului în care se specifică altfel. Solvenții anhidri disponibili comercial au fost utilizați pentru reacțiile efectuate în atmosferă inertă. Solvenții cu calitate de reactiv au fost folosiți în toate celelalte cazuri, dacă nu se specifică altfel. Cromatografia pe coloană a fost realizată cu gel de siliciu 60 (35-70 μm). Cromatografia în strat subțire a fost realizată folosind plăci F-254 preacoperite cu gel de siliciu (grosime 0,25 mm). Spectrele RMN ^{1}H au fost înregistrate pe un spectrometru Bruker Advance 300 NMR (300 MHz), un spectrometru RMN Agilent de 400 MHz sau un RMN de 500 MHz. S-au raportat deplasări chimice (δ) pentru spectrul RMN ^{1}H în părți pe milion (ppm) în raport cu tetrametilsilanul (δ 0,00) sau maximul de solvent rezidual corespunzător, adică $CHCl_3$ (δ 7,27), ca referință internă. Multiplicitățile au fost date sub formă de singlet (s), dublet (d), dublet de cvartete (dq), triplet (t), cvartet (q), cvintuplet (chin), multiplet (m) și larg (br). Spectrul MS de electropulverizare a fost obținut pe un spectrometru LC/MS cu platformă Waters sau cu Waters Acquity H-Class UPLC cuplat la un spectrometru detector de masă Waters 3100. Coloane utilizate: 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 sau Waters Xterra® MS 5 μm C18, 100 x 4,6 mm. Metodele au fost folosind fie gradienți CH_3CN/H_2O (H_2O conține fie 0,1% CF_3CO_2H sau 0,1% NH_3) sau gradienți CH_3OH/H_2O (H_2O conține 0,05% CF_3CO_2H). Încălzirea cu microunde s-a efectuat cu un Inițiator Biotage®.

Metode de Purificare cu Fază Inversă

Metoda Acidului Trifluoracetic

Probele au fost purificate prin HPLC preparativă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm x 75 mm). S-a utilizat un gradient de acid acetonitril (A) și 0,1% acid trifluoracetic în apă (B), la un debit de 50 ml/min (0-1,0 min 5% A, 1,0-8,5 min gradient liniar 5-100% A, 8,5-11,5 min 100% A, 11,5-12,0 min gradient liniar 95-5% A).

Metoda LC/MS prep TFA6

Mostrele au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). S-a utilizat un gradient de acid acetonitril (A) și 0,1% acid trifluoracetic în apă (B), la un debit de 40 ml/min (0-0,5 min 15% A, 0,5-8,0 min gradient liniar 15-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 7,0-8,9 min 100% A, 9,0-9,1 min gradient liniar 100-15% A, 9,1-10 min 15% A). A fost utilizat un sistem de purificare personalizat, format din următoarele module: pompe Gilson 305 și 306; modul manometric Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; cutie de interfață Gilson 506C; colector de fracțiuni Gilson FC204; spliter activ Agilent G1968D; și spectrometru de masă Thermo MSQ Plus. Sistemul a fost controlat printr-o combinație de software Thermo Xcalibur 2.0.7 și o aplicație personalizată scrisă intern, folosind Microsoft Visual Basic 6.0.

Metoda LC/MS prep TFA8

Probele au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). S-a utilizat un gradient de acid acetonitril (A) și 0,1% acid trifluoracetic în apă (B), la un debit de 40 ml/min (0-0,5 min 35% A, 0,5-8,0 min gradient liniar 35-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 7,0-8,9 min 100% A, 9,0-9,1 min gradient liniar 100-35% A, 9,1-10 min 35% A). A fost utilizat un sistem de purificare personalizat, format din următoarele module: pompe Gilson 305 și 306; modul manometric Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; cutie de interfață Gilson 506C; colector de fracțiuni Gilson FC204; spliter activ Agilent G1968D; și spectrometru de masă Thermo MSQ Plus. Sistemul a fost controlat printr-o combinație de software Thermo Xcalibur 2.0.7 și o aplicație personalizată scrisă intern, folosind Microsoft Visual Basic 6.0.

Metoda LC/MS prep TFA10

Probele au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). S-a utilizat un gradient de acid acetonitril (A) și 0,1% acid trifluoracetic în apă (B), la un debit de 30 ml/min (0-0,2 min 5% A, 0,2-3,0 min gradient liniar 5-100% A, 4,1-4,5 min 100-5% A, 4,5-5,0 min 5% A). A fost utilizat un sistem de purificare personalizat, format din următoarele module: pompe Gilson 305 și 306; modul manometric Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; cutie de interfață Gilson 506C; colector de fracțiuni Gilson FC204; spliter activ Agilent G1968D; și spectrometru de masă Thermo MSQ Plus. Sistemul a fost controlat printr-o combinație de software Thermo Xcalibur 2.0.7 și o aplicație personalizată scrisă intern, folosind Microsoft Visual Basic 6.0.

Metoda LC/MS prep AA6

Probele au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). S-a utilizat un gradient de acid acetonitril (A) și 0,1% acid trifluoracetic în apă (B), la un debit de 40 ml/min (0-0,5 min 15% A, 0,5-8,0 min gradient liniar 15-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 7,0-8,9 min 100% A, 9,0-9,1 min gradient liniar 100-15% A, 9,1-10 min 15% A). A fost utilizat un sistem de purificare personalizat, format din următoarele module: pompe Gilson 305 și 306; modul manometric Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; cutie de interfață Gilson 506C; colector de fracțiuni Gilson FC204; spliter activ Agilent G1968D; și spectrometru de masă Thermo MSQ Plus. Sistemul a fost controlat printr-o combinație de software Thermo Xcalibur 2.0.7 și o aplicație personalizată scrisă intern, folosind Microsoft Visual Basic 6.0.

Metoda LC/MS prep AA7

Probele au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). S-a utilizat un gradient de acid acetonitril (A) și 0,1% acid trifluoracetic în apă (B), la un debit de 40 ml/min (0-0,5 min 25% A, 0,5-8,0 min gradient liniar 25-100% A, 8,0-9,0 min 100% A, 7,0-8,9 min 100% A, 9,0-9,1 min gradient liniar 100-25% A, 9,1-10 min 25% A). A fost utilizat un sistem de purificare personalizat, format din următoarele module: pompe Gilson 305 și 306; modul manometric Gilson 806; detector Gilson UV/Vis 155; cutie de interfață Gilson 506C; colector de fracțiuni Gilson FC204; spliter activ Agilent G1968D; și spectrometru de masă Thermo MSQ Plus. Sistemul a fost controlat printr-o combinație de software Thermo Xcalibur 2.0.7 și o aplicație personalizată scrisă intern, folosind Microsoft Visual Basic 6.0.

Următoarele exemple pot fi utilizate în scopuri ilustrative. Orice exemple care nu se încadrează în revendicări sunt furnizate numai în scopuri de referință.

Exemplul I-1

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

Exemplul I-1A

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

Un balon de 250 ml cu fund rotund echipat cu o bară magnetică de agitare sub atmosferă de azot a fost tratat cu clorură de indiu(III) (0,323 g, 1,460 mmoli) și zinc spălat cu acid (7,32 g, 112 mmoli) și apoi purjat cu azot pentru cateva minute. S-a adăugat tetrahidrofuran (70 ml). S-a adăugat brom (0,201 ml, 3,93 mmol) într-o singură porție, rezultând o creștere ușoară a temperaturii. Amestecul a fost încălzit la 55 °C și agitat rapid sub o atmosferă de azot. Într-un balon separat, o soluție de 1-bromociclopropancarboxilat de metil (6,54 mL, 56,2 mmol) în tetrahidrofuran (30 mL) a fost purjată cu azot timp de 10 minute. Amestecul a fost adăugat la suspensia de zinc într-o singură porțiune printr-o canulă. Reacția a fost încălzită la 55 °C timp de o oră. Folosind metoda de titrare descrisă în Knochel, P.; Krasovskiy, A. Sinteza 2006, 2006 (05), 0890-0891., soluția a fost determinată să fie de 0,47 M și a fost utilizată imediat în etapa următoare.

Exemplul I-1B

1-(2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

Într-un balon de 500 ml cu fund rotund s-a adăugat tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (0,086 g, 0,094 mmol), 1,2,3,4,5- pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen (0,133 g, 0,187 mmol) și tetrahidrofuran (144 ml) sub azot. S-a adăugat 1-bromo-2-metoxibenzen (2,313 mL, 18,71 mmol) și soluția rezultată a fost tratată cu o soluție 0,47 M din exemplul I-1A (bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II)) (47,8 mL, 22,46 mmol) încet peste 10 minute. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (50 ml) și extrasă cu acetat de etil (200 ml). Stratul organic a fost spălat cu soluție saturată apoasă de NH_4Cl, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu un gradient de 0 - 20% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-1C

1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție a Exemplului I-1B (1-(2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (3,88 g, 18,81 mmol) și tribromură de benziltrimetilamoniu (7,72 g, 19,80 mmol) în tetrahidrofuran (58,8 ml) și apă degazată (35,3 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat *în vid* și reziduul apos rezultat a fost extras cu metil *terț-butil* eter (850 mL). Stratul organic a fost uscat (Na_2SO_4), filtrat printr - un tampon de gel de siliciu și concentrat pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-1D

Acid 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

Exemplul I-1C (48 mg, 0,17 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (600 µL) și metanol (600 µL), tratat cu NaOH apos 3 M (300 µL) și încălzit la 50 °C timp de trei ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și a fost concentrat. Reziduul a fost împărțit între acid citric apos 1 M (2 ml) și metil *terț-butil* eter. Faza apoasă separată a fost extrasă cu metil *terț-butil* eter suplimentar. Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate (Na_2SO_4), filtrate și concentrate. Materialul brut a fost dizolvat în metil *terț-butil* eter, spălat de două ori cu apă

și o dată cu saramură, uscat (Na_2SO_4), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(MH)^-$.

Exemplul I-1E

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

La o soluție din Exemplul I-1D (acid 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (43 mg, 0,16 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (61 mg, 0,32 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (22 mg, 0,18 mmol) în diclorometan anhidru (500 µL) s-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (40 mg, 0,19 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore și a fost purificat prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 × 100 mm, debit 40 mL/minut, gradient de 20 până la 70% de acetonitril în 0,1% acid apos trifluoroacetic] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M + H)^+$.

Exemplul I-2

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

Exemplul I-1 (30 mg, 0,065 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,4 ml). PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladiu(II), 5,60 mg, 0,0065 mmol, 0,1 echiv. în tetrahidrofuran (0,2 mL) s-a adăugat, urmat de adăugarea de bromură de ciclobutilzinc (0,5 M în tetrahidrofuran, 0,4 mL, 0,2 mmol, 3,0 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 de ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost purificată direct prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic8 pentru a se obține compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-3

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-3A

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

3-(Bromometil)-5-ciclobutil-2-metoxipiridină (3,6 g, 14,05 mmol) în etanol (60 mL) a fost tratată cu o soluție de cianură de sodiu (0,758 g, 15,46 mmol) în apă (6,00 mL). Amestecul a fost agitat la 50 °C timp de o oră. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în diclorometan și a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 50 g, eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în heptan folosind un gradient de 0-50% pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 (acid trifluoroacetic/APCI+) *m/z* 203 $(M+H)^+$.

Exemplul I-3B

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

La 2-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)acetonitril (2,5 g, 12,36 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (25 mL) s-a adăugat încet hidrură de sodiu (1,483 g, 37,1 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura ambiantă până când s-a diminuat barbotarea. La amestec s-a adăugat încet 1,2-dibromoetan (1,278 mL, 14,83 mmol) și agitarea s-a continuat la temperatura ambiantă timp de o oră. S-a adăugat diclorometan (50 ml). Amestecul a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat

și concentrat. Purificarea prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 25 g, eluând cu acetat de etil/metanol în hexan la 0-60%, a furnizat compusul din titlu. MS (APCI+) *m*/*z* 229 $(M+H)^+$.

Exemplul I-3C

Acid 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilic

La 1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)ciclopropancarbonitril (1,7 g, 7,45 mmol) în etanol (10 mL) s-a adăugat hidroxid de sodiu (2,5 g, 62,5 mmol) în apă (10 mL) încet și amestecul rezultat a fost agitat la 90 °C timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș de 25 g, eluând cu acetat de etil/metanol (1: 1) în hexan (0-60%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-3D

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-((2-metilchinolin-5-il)sulfonil)ciclopropancarboxamidă

Un amestec din Exemplul I-3C (60 mg, 0,243 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (75 mg, 0,485 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (59,3 mg, 0,485 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la 50 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost încărcat pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu metanol în acetat de etil la gradient 0-10% pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-4

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-3C (60 mg, 0,243 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (75 mg, 0,485 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (59,3 mg, 0,485 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute și s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (55,6 mg, 0,267 mmol). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoroacetic) = 5-95%, 20 minute) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1} H (400 MHz, dimetil sulfoxid- 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-5

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

Un amestec din Exemplul I-3C (60 mg, 0,243 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (75 mg, 0,485 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (59,3 mg, 0,485 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (55,3 mg, 0,267 mmol). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat, iar reziduul a fost dizolvat în metanol (2 ml) și filtrat printr-un filtru de seringă. Filtratul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-6

1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-3C (60 mg, 0,243 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (75 mg, 0,485 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (59,3 mg, 0,485 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-sulfonamidă (56,7 mg, 0,267 mmol). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (2 ml). Amestecul a fost filtrat printr-un filtru de seringă. Filtratul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoroacetic) = 5-95%, 20 minute) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid- 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-7

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

Exemplul I-7A

1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

2-Bromo-1,3-dimetoxibenzen (80 mg, 0,369 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran uscat (4,2 ml) și Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 5,24 mg, 7,37 μmol) și $Pd(dba)_2$ (tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0), 4,24 mg, 7,37 μmol) au fost adăugate. O soluție proaspăt preparată din 0,26 M Exemplul I-1A (bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II)) în tetrahidrofuran (2,078 ml, 0,553 mmol) a fost adăugată prin picurare. Reacția a fost agitată timp de trei ore la temperatura ambiantă, moment în care s-a consumat materia primă. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (0,5 ml) și extrasă cu metil *terț-butil* eter. Faza organică a fost concentrată și reziduul brut a fost cromatografiat pe siliciu (0 - 40% metil *terț*-butil eter/heptani) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-7B

Acid 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

Exemplul I-7A (64 mg, 0,27 mmol) a fost adăugat la izopropanol (1,5 mL), tratat cu NaOH apos 3 M (500 μL) și încălzit la 70 °C timp de 24 de ore. S-a adăugat NaOH apos suplimentar 3 M (200 μL) și amestecul de reacție a fost încălzit la 70 °C alte cinci ore. Amestecul a fost răcit la temperatura ambiantă, acidulat cu acid trifluoroacetic și extras cu metil *terț-butil* eter. Extractele combinate au fost spălate cu acid citric apos 1 M și concentrate. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și amestecul a fost spălat de două ori cu apă, uscat (Na_2SO_4), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul impur din titlu care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+NH_4)^+$.

Exemplul I-7C

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

La un amestec din exemplul I-7B (acid 1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilic) (34 mg, 0,1 mmol), clorhidrat de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (69 mg, 0,36 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (26 mg, 0,21 mmol) în diclorometan anhidru (500 μL) s-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (44 mg, 0,21 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore, concentrat și purificat prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge ™ C18 5 μm, 30x 100 mm, debit 40 ml/minut, gradient de 20 până la 70% de acetonitril în 0,1% acid apos

trifluoroacetic] pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-8

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-8A

Acid 1-(2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic

La 3-bromo-2-metoxi-5-(trifluormetil)piridină [CAS # 124432-63-9] (2 g, 7,81 mmol) în 20 ml de tetrahidrofuran uscat s-a adăugat Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,122 g, 0,172 mmol) și $Pd(dba)_2$ (tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0), 0,143 g, 0,156 mmol). O soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (2,86 g, 11,72 mmol) în tetrahidrofuran (0,5 mmol/ml, 30 ml) a fost adăugată printr-o canulă din oțel inoxidabil cu presiune de azot. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de o oră. S-a adăugat diclorometan (30 ml) și soluție apoasă saturată de NH_4Cl (10 ml) și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 50 g, eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în heptan la un gradient de 0-50% pentru a furniza metil 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)- piridin-3-il)ciclopropancarboxilat, HTP-LC/MS (APCI), *m/z* = 276 $(M+H)^+$. 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil a fost dizolvat în metanol (6 ml) și hidroxid de litiu (1,096 g, 45,8 mmoli) în apă (1 ml). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost ajustat la pH la 1 ~ 2 prin adăugarea de HCl apos 2 N. Amestecul a fost extras folosind diclorometan și metanol (10:1). Extractele au fost spălate cu saramură, uscate pe $MgSO_4$, filtrate, concentrate la sec, și uscate într-un cuptor pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m*/*z* 262,18 $(M+H)^+$.

Exemplul I-8B

1-(2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-ilsulfonil)ciclopropancarboxamidă

Un amestec de acid 1-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic (65 mg, 0,249 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (77 mg, 0,498 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (60,8 mg, 0,498 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (56,7 mg, 0,274 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-9

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-26A (300 mg, 1,052 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (327 mg, 2,104 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (257 mg, 2,104 mmol) în diclorometan (6 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (246 mg, 1,157 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1} H (501 MHz, dimetil sulfoxid- 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-10

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-26B (70 mg, 0,269 mmol), N^1-((etilimino)metilen)- N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (83 mg, 0,538 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (65,7 mg, 0,538 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (62,8 mg, 0,296 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid- 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-11

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă de 4 ml s-a adăugat Exemplul I-1D (75 mg, 0,277 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3, N^3-dimetilpropan-1,3-diamină clorhidrat (106 mg, 0,553 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (37,2 mg, 0,304 mmol) în diclorometan (2 ml). S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (64,6 mg, 0,304 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub azot și reziduul a fost dizolvat în metanol și purificat direct prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic8 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-12

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

Exemplul I-12A

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

La un amestec din Exemplul I-1C (1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (48 mg, 0,168 mmol), ciclopropiltrifluoroborat de potasiu (29,9 mg, 0,202 mmol), acetat de paladiu(II) (3,78 mg, 0,017 mmol), butil di-1-adamantilfosfină (9,05 mg, 0,025 mmol) și Cs_2CO_3 (165 mg, 0,505 mmol) s-a adăugat toluen (0,9 ml) și apă (0,11 ml). Amestecul a fost tratat cu un flux de azot timp de 1 minut. Amestecul a fost agitat la 80 °C timp de 23 de ore, răcit și partiționat între acetat de etil (30 ml) și 1 M HCl apos (10 ml). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (15 ml). Straturile de acetat de etil combinate au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate, concentrate și cromatografiate pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 25% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-12B

Acid 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

O soluție din Exemplul I-12A (1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (34,2 mg, 0,139 mmol) în tetrahidrofuran (~ 1,5 ml) a fost diluată cu metanol (~ 1,5 ml), tratată cu 1 M soluție apoasă de NaOH (~ 1 ml) și agitată la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. Amestecul a fost încălzit la 60 °C timp de 20 de minute, tratat cu NaOH apos 3 M (~ 1 mL), încălzit

la 60 °C timp de 1 oră, răcit și împărțit între metil *terț-butil* eter (40 mL) și 1 M HCl apos (15 ml). Stratul de eter metil *terț-butil* a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-12C

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

La o soluție din Exemplul I-12B (acid 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (15 mg, 0,065 mmol), EDC (clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă) (24,76 mg, 0,129 mmol) și naftalen-1-sulfonamidă (14,72 mg, 0,071 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) s-a adăugat 4-dimetilaminopiridină (8,68 mg, 0,071 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 2 zile. Amestecul a fost împărțit între metil *terț* -butil eter (75 ml) și 1 M HCl apos (15 ml). Stratul de metil *terț* - butil eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (~ 10 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 10% până la 100% [9:1 diclorometan:[200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O]] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-13

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție din Exemplul I-12B (acid 1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (15 mg, 0,065 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (24,76 mg, 0,129 mmol) și chinolin-5-sulfonamidă (14,79 mg, 0,071 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) s-a adăugat 4-dimetilaminopiridină (8,68 mg, 0,071 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 2 zile la temperatura ambiantă. Amestecul a fost tratat cu 4-dimetilaminopiridină suplimentară (~ 5 mg) și chinolină-5-sulfonamidă (~ 10 mg) și agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul a fost împărțit între metil *terț* -butil eter (75 ml) și 1 M HCl apos (15 ml). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (~ 10 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid- d_6) δ ppm 11,56 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-14

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-14A

1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

Un amestec din Exemplul I-1C (1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (0,31 g, 1,087 mmol), acetat de potasiu (0,534 g, 5,44 mmol) și bis(pinacolato)diboron (0,828 g, 3,26 mmol) în dioxan (15 ml) a fost purjat în vid cu azot de mai multe ori, tratat cu [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, (0,089 g, 0,109 mmol) și încălzit timp de 16 ore la 100 °C sub azot. Amestecul a fost răcit și împărțit între metil *terț*-butil eter (~ 75 ml) și soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (15 ml). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu metil *terț*-butil eter (~ 25 ml). Straturile combinate de metil *terț*-butil eter au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate și concentrate. Reziduul a fost cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 10% până la 30% [200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-14B

1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție a exemplului I-14A (1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil) (136 mg, 0,409 mmol) în metanol (4 ml) a fost tratată cu 30% apă oxigenată apoasă (418 µl, 4,09 mmoli) și agitată timp de 2 zile la temperatura ambiantă. Amestecul a fost împărțit între metil *terț-butil* eter (~ 50 mL) și apă (~ 25 mL). Straturile au fost separate. Stratul de metil *terț-butil* eter a fost spălat cu soluție apoasă 0,75 M de tiosulfat de sodiu pentahidrat (5,1 ml, 4,09 mmoli). Amestecul bifazic a fost tratat cu HCl apos 1 M până când stratul apos a fost acid. Stratul de metil *terț-butil* eter a fost izolat, spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-14C

1-(5-izopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție a Exemplului I-14B (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (27 mg, 0,121 mmol), carbonat de cesiu (198 mg, 0,607 mmol) și 2-bromopropan (57,0 µl, 0,607 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,5 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră, tratată cu iodură de sodiu (1,821 mg, 0,012 mmol), încălzită la 60 °C timp de 30 minute, răcită și partiționată între metil *terț*-butil eter (30 mL) și apă (15 mL). Straturile au fost separate. Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu apă (10 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 10% până la 30% acetat de etil în heptani la furnizați compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-14D

Acid 1-(5-izopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

O soluție din Exemplul I-14C (1-(5-izopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (15 mg, 0,057 mmol) în tetrahidrofuran (~ 1,5 ml) a fost diluată cu metanol (~ 1,5 ml), tratată cu 3 M NaOH apos (~ 1 mL) încălzită la 60 °C timp de 2 ore, răcită și împărțită între metil *terț*-butil eter (40 mL) și 1 M HCl apos (10 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-14E

1-{2-metoxi-5-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție din Exemplul I-14D (acid 1-(5-izopropoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (15 mg, 0,060 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (22,98 mg, 0,120 mmol) și chinolin-5-sulfonamidă (18,72 mg, 0,090 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 mL) s-a adăugat 4-dimetilaminopiridină (14,64 mg, 0,120 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 80 de minute. Amestecul a fost împărțit între metil *terț*-butil eter (50 ml) și 0,2 M HCl apos (15 ml). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (~ 10 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-15

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

Exemplul I-15A

Acid 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxilic

La 3-bromo-2-metoxi-5-metilpiridină [CAS # 717843-56-6] (1,0 g, 4,95 mmol) în 20 ml de tetrahidrofuran uscat s-a adăugat Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,077 g, 0,109 mmol) și bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,091 g, 0,099 mmol). O soluție de bromură de (l-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (2,419 g, 9,90 mmol) în tetrahidrofuran (0,45 mmol/ml, 17 ml) a fost adăugată printr-o canulă din oțel inoxidabil sub presiune de azot. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 40 minute. S-au adăugat diclorometan și soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic a fost spălat cu saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-50% pentru a se obține 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil care a fost dizolvat în metanol (10 ml) și hidroxid de litiu apos 6M (3 ml) și agitat la 50 °C timp de 15 ore. Solventul a fost îndepărtat și s-a adăugat apă (10 ml). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (10 ml x 2). Stratul apos a fost ajustat la pH 1 ~ 2 și extras cu diclorometan (30 ml x 3) și extractele au fost spălate cu saramură, uscate pe $MgSO_4$ și concentrate pentru a furniza compusul din titlu care a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (APCI+) *m*/*z* 208 $(M+H)^+$.

Exemplul I-15B

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

Un amestec de acid 1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,241 mmol) din exemplul I-15A și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (74,9 mg, 0,483 mmol) și *N,N* -dimetilpiridin-4-amină (59,0 mg, 0,483 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute, apoi s-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (55,0 mg, 0,265 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Filtratul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 -7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,49 (dd, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-16

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-11 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,5 ml). S-a adăugat PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu(II), 11,2 mg, 0,013 mmol, 0,1 echiv. în tetrahidrofuran (0,2 mL). S-a adăugat bromură de ciclobutilzinc (0,5 M în tetrahidrofuran, 0,77 ml, 0,39 mmol, 3,0 echiv.) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6:D_2O = 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-17

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-18 (60 mg, 0,13 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,5 ml). S-a adăugat PEPPSI IPentCl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu(II), 11,2 mg, 0,013 mmol, 0,1 echiv. în tetrahidrofuran (0,2 mL). S-a adăugat bromură de ciclobutilzinc (0,5 M în tetrahidrofuran, 0,77 ml, 0,39 mmol, 3,0 echiv.) și reacția a fost agitată timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost purificat direct prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic8 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid- 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-18

1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-18 a fost preparat folosind procedura generală descrisă în Exemplul 1-11, înlocuind chinolina-5-sulfonamida cu 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamida. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid- 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-19

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

Exemplul I-19 a fost preparat folosind procedura generală descrisă în Exemplul 1-11, înlocuind pirazolo[1,5-*α*]piridin-4-sulfonamidă cu 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă și Exemplul I-3C cu Exemplul I-1D. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) δ ppm 8,96 (dt, J = 7,0, 1,0 Hz, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-20

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

Exemplul I-20 a fost preparat utilizând procedura generală descrisă în Exemplul 1-11, înlocuind 1-metil-1*H*-indol-7-sulfonamida cu 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă și Exemplul I-3C cu Exemplul I-1D. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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* $(M+H)^+$.

Exemplul I-21

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

1*H*-Indol-4-sulfonamida (21,8 mg, 0,11 mmol, 1,1 echiv.) a fost cântărită într-un flacon de 4 ml. Exemplul I-3C (25 mg, 0,10 mmol, 1,0 echiv.), 4-dimetilaminopiridină (13,6 mg, 0,11 mmol, 1,1 echiv.) și 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă HCl (38,4 mg, 0,20 mmol, 2,0 echiv.) au fost toate combinate și dizolvate în 0,5 ml diclorometan. Soluția stoc a fost adăugată la flaconul de 4 ml conținând 1*H*-indol-4-sulfonamidă. Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un curent de azot, iar reziduul a fost dizolvat în dimetil

sulfoxid/metanol. Amestecul a fost purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-22

***N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă**

Exemplul I-22 a fost preparat folosind procedura generală descrisă în Exemplul 1-21, înlocuind acidul 1-(2-metoxi-5- (trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropan-1-carboxilic din Exemplul I-8A cu Exemplul I-3C. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-23

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*α*]piridin-4-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă

Exemplul I-23 a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-30D, înlocuind exemplul I-26B cu acid 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic și pirazolo[1,5-*α*]piridin-4-sulfonamidă cu naftalen-1-sulfonamidă. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-24

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă

Exemplul I-24 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-30D, înlocuind Exemplul I-26B cu acid 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic și 1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-sulfonamidă cu naftalen-1-sulfonamidă. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-25

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

Exemplul I-25 a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-30D, înlocuind exemplul I-26B cu acid 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic și 1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonamidă cu naftalen-1-sulfonamidă. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-26

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

Exemplul I-26A

Acid 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclobutanacarboxilic

La acidul 1-(2-metoxifenil)ciclobutanacarboxilic [CAS # 74205-38-2] (920 mg, 4,46 mmol) în diclorometan (20 mL) s-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (873 mg, 4,91 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 minute. S-a adăugat soluție apoasă saturată de $Na_2S_2O_3$ și stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș de gel de siliciu de 24 g, eluând cu metanol în acetat de etil (0-10% la gradient) pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m/z* 241 $(M\text{-}COOH)^+$.

Exemplul I-26B

Acid 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclobutan-1-carboxilic

Un amestec din Exemplul I-26A (200 mg, 0,701 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II) ($PdCl_2(dppf)_2$, 57 mg) în tetrahidrofuran (5 ml) a fost degazat prin barbotarea unui flux de azot prin suspensie. S-a adăugat bromură de ciclobutilzinc(II) (1 ml, 0,5 M în tetrahidrofuran). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin cromatografie, eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în heptan la un gradient de 0-60% pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m / z* 215 $(M\text{-}COOH)^+$.

Exemplul I-26C

1*H*-indazol-4-sulfinat

Un flacon la microunde de 20 ml a fost încărcat cu 4-bromo-1*H*-indazol (500 mg, 2,54 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1,4-diiu-1,4-disulfinat (610 mg, 2,54 mmoli), și $PdCl_2$ $(AmPhos)_2$ (bis(di-*terț*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)diclorpaladiu(II), 90 mg, 0,127 mmol). S-a adăugat un amestec de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamină (1,640 mL, 7,61 mmol) în alcool izopropilic anhidru (IPA) (10 mL). Flaconul a fost sigilat cu un capac din teflon, a fost pulverizat timp de 5 minute cu azot și supus condițiilor de microunde la 110 °C timp de 2,5 ore. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost filtrat pentru a da soluția produsului brut din titlu. LC/MS (ESI+) *m/z* 183,1 $(M+H)^+$.

Exemplul I-26D

1*H*-indazol-4-sulfonamidă

La o soluție de 1*H*-indazol-4-sulfinat brută (1g, 5,52 mmol) în alcool izopropilic (20 mL), s-a adăugat apă (40 mL). După ce s-au adăugat trihidrat de acetat de sodiu (2,253 g, 16,56 mmol) și acid sulfonic (aminooxi) (1,872 g, 16,56 mmol), amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Solventul organic a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a furniza produsul brut care a fost purificat prin cromatografie CombiFlash® (H_2O (0,01% acid trifluoracetic) (A)/metanol (B), gradient de la 5% -30% B la 10 minute-20 minute pentru a furniza compusul din titlu și a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Exemplul I-26E

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

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-30D, înlocuind exemplul I-26B cu acid 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic și 1*H*-indazol-4-sulfonamidă cu naftalen-1-sulfonamidă. RMN ^1H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-27

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

Exemplul I-27 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-16, substituind 1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-((1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-il)sulfonil) ciclobutan-1-carboxamida din Exemplul I-9 cu Exemplul 11 și bromura de ciclopropilzinc cu bromură de ciclobutilzinc. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-28

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

Exemplul I-28A

1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil

La un amestec de bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (81 mg, 0,14 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (100 mg, 0,14 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (30 ml) s-a adăugat 2-bromo-1,4-dimetoxibenzen (1,05 ml, 7,0 mmoli) urmat de ~ 0,4 M bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) în tetrahidrofuran (21 ml), ~ 8,4 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu acid citric apos 1 M (7 ml) și diluată cu saramură (7 ml) și heptan (15 ml). Faza apoasă a fost separată și extrasă cu metil *terț-butil* eter. Fazele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), concentrate și reziduul a fost cromatografiat pe siliciu (15 la 20% metil *terț-butil* eter/heptani) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, $CDCl_3$) ppm δ 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 $(M+NH_4)^+$.

Exemplul I-28B

Acid 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil (473 mg, 2,00 mmol) din exemplul I-28A a fost plasat în izopropanol (12 ml), tratat cu NaOH apos 3 M (4 ml) și încălzit la 55 °C timp de 15 ore. Reacția a fost redusă în volum și acidulată cu acid citric apos 1 M (10 ml). Suspensia rezultată a fost extrasă cu metil *terț-butil* eter și extractele combinate au fost spălate de două ori cu apă și fiecare spălare a fost extrasă din nou o dată cu metil *terț-butil* eter. Straturile organice au fost uscate (Na_2SO_4) și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(MH)^-$.

Exemplul I-28C

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

La un amestec de acid 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanecarboxilic (89 mg, 0,4 mmol) din Exemplul I-28B, EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă HCl, 153 mg, 0,80 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (54 mg, 0,44 mmol) în diclorometan anhidru (1,5 mL) s-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (104 mg, 0,50 mmol). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore, concentrată și purificată prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge™ C18 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 mL/minut, gradient de 20 până la 70% de acetonitril în 0,1 % acid apos trifluoroacetic] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-29

1-(2,5-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec de acid 1-(2,5-dimetoxifenil)ciclopropanecarboxilic (23 mg, 0,10 mmol) din Exemplul I-28B, chinolin-5-sulfonamidă (25 mg, 0,12 mmol), EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă HCl, 38 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (13 mg, 0,11 mmol) a fost diluat cu *N,N*-dimetilacetamidă anhidră (400 µL), agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore și apoi purificat prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge™ C18 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 ml/minut, gradient de 10 până la 50% de acetonitril în acid trifluoroacetic apos 0,1%] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-30

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-30A

3-bromo-*N,N*-dimetil-5-(trifluormetil)piridin-2-amină

La o soluție de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridină (1,575 g, 6,05 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL) s-au adăugat 3 mL dintr-o soluție apoasă 40% de dimetilamină (1,704 g, 15,12 mmol). Amestecul a devenit tulbure și inițial s-a răcit, dar apoi s-a încălzit ușor, la aproximativ 35 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Stratul apos a fost extras cu hexani (3 x 5 ml) și extractele au fost filtrate printr-un dop foarte mic de gel de siliciu. Solventul a fost suflat sub un flux de azot pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-30B

1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil

Într-o fiolă de 4 ml s-a adăugat $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0)) (6,53 mg, 7,14 µmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfinoferocen) (1,2,3,4,5-Pentafenil-1'- (di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (5,07 mg, 7,14 µmol) în tetrahidrofuran (tetrahidrofuran) (0,5 ml). S-a adăugat 3-bromo-*N,N*-dimetil-5-(trifluormetil)piridin-2-amină (Exemplul I-30A, 96 mg, 0,357 mmol) în tetrahidrofuran (0,500 mL). S-a adăugat bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,741 ml, 0,392 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul de reacție se toarnă în 5 ml soluție apoasă saturată de NH_4Cl și s-a extras cu 2 x 5 ml metil *terț-butil* eter. Stratul organic a fost concentrat *în vid* și a fost continuat la etapa următoare.

Exemplul I-30C

Acid 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic

Într-un flacon de 20 ml, 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil (Exemplul I-30B, 536 mg, 1,858 mmol) a fost dizolvat în 10 ml 3:2 tetrahidrofuran:metanol. S-a adăugat hidroxid de litiu (soluție apoasă 5 M, 1,858 mL, 9,29 mmol) și reacția a fost agitată timp de 16 ore la 45 °C. Mostra a fost concentrată *în vid* și a fost acidulată cu HCl apos 2 M. Materialul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (50 mm x 21,2 mm). S-a folosit un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 2-40 ml/minut de la 0 - 0,5 minute cu 5% A, debit de 40 ml/minut de la 0,5 - 4,9 minute cu un gradient liniar 5-100% A și debit de la 40-2 ml/minut de la 4,9 - 5,0 minute, pentru a obține compusul din titlu.

Exemplul I-30D

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă de 4 ml s-a adăugat acid 1-(2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)ciclopropancarboxilic (Exemplul I-30C, 64 mg, 0,233 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (89 mg, 0,467 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (31,4 mg, 0,257 mmol) în diclorometan (2 ml). S-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (53,2 mg, 0,257 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 de ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub azot. Reziduul a fost dizolvat în metanol și amestecul a fost purificat folosind metoda preparativă HPLP/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic 1 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-31

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-31A

2-(2-metoxifenil)acrilat de etil

O soluție de piruvat de etil (4,47 ml, 40,0 mmol) în tetrahidrofuran (40 ml) la 0 °C a fost tratată prin picurare cu 1 M bromură de 2-metoxifenilmagneziu în tetrahidrofuran (20 ml, 20,00 mmoli) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute și stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (20 ml). Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta cea mai mare parte a tetrahidrofuranului. Reziduul a fost extras cu metil *terț*-butil eter (2 x 50 ml). Straturile combinate de metil *terț-butil* eter au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate și concentrate. Reziduul a fost preluat în toluen (50 mL), tratat cu acid *p*-toluensulfonic monohidrat (3,80 g, 20,00 mmol) și, folosind o capcană Dean-Starke, a fost încălzit la 120 °C timp de 1 oră, și apoi încălzit în continuare la 140 °C timp de 30 de minute. Amestecul a fost răcit și împărțit între metil *terț*-butil eter (~ 50 ml) și soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (25 ml). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 50% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-31B

1-(2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de etil

O soluție de iodură de trimetilsulfoxoniu (4,05 g, 18,41 mmoli) în dimetilsulfoxid (20 ml) a fost tratată cu terț-butoxid de potasiu (2,065 g, 18,41 mmoli) și agitată la temperatura ambiantă timp de 45 de minute. Amestecul a fost tratat cu o soluție din Exemplul I-31A (2-(2-metoxifenil)acrilat de etil) (2,92 g, 14,16 mmol) în toluen (20 ml), agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră la 50 °C, răcit la 0 °C și repartizat între metil *terț-butil* eter (100 mL) și 1 M HCl apos (50 mL). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu metil *terț-butil* eter (50 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (30 ml) și spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate, concentrate și cromatografiate pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 50% acetat de etil în heptani pentru a se obține compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-31C

1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de etil

O soluție din Exempluli I-31B (1-(2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de etil) (1,47 g, 6,67 mmol) în tetrahidrofuran (25 ml) și apă (degazată, 14 ml) a fost tratată cu tribromură de benziltrimetilamoniu (2,73 g, 7,01 mmoli) și agitată timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Tetrahidrofuranul a fost îndepărtat pe un evaporator rotativ și reziduul a fost extras cu metil *terț-butil* eter (de două ori). Straturile combinate de metil *terț-butil* eter au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate printr-un tampon de gel de siliciu și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-31D

1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropan-1-carboxilat de etil

Un amestec din Exemplul I-31C (1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de etil) (1,87 g, 6,25 mmol), acetat de potasiu (3,07 g, 31,3 mmol) și bis(pinacolato)diboron (4,76 g, 18,75 mmol) în dioxan (90 ml) a fost purjat cu azot de mai multe ori, tratat cu [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan, (0,510 g, 0,625 mmol) și încălzit timp de 16 ore la 100 °C sub azot. Amestecul a fost răcit și împărțit între metil *terț*-butil eter (~ 75 ml) și HCl apos 1 M (15 ml). Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu metil *terț*-butil eter (~ 25 ml). Straturile combinate de metil *terț*-butil eter au fost spălate cu saramură, uscate ($MgSO_4$), filtrate, concentrate și cromatografiate pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 30% [200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul 1-31E

1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de etil

O soluție din Exemplul I-31D (1-(2-metoxi-5-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de etil) (0,65 g, 1,877 mmol) în metanol (20 ml) a fost tratată cu soluție apoasă de peroxid de hidrogen 30% (1,918 ml, 18,77 mmoli). Amestecul a fost agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu metil *terț*-butil eter (100 ml), spălat cu HCl apos 0,1 M (2 x 100 ml), spălat cu o soluție de tiosulfat de sodiu pentahidrat (5,13 g, 20,65 mmol) în apă (50 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-31F

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de etil

O soluție din Exemplul 1-31E (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de etil) (37 mg, 0,157 mmol) și iodoetan (41,5 µl, 0,513 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,5 ml) a fost tratată cu 60% dispersie de hidrură de sodiu în ulei mineral (18,79 mg, 0,470 mmol), agitat la temperatura ambiantă timp de 15 minute și împărțită între metil *terț-butil* eter (50 ml) și 1 M HCl apos (15 ml). Straturile au fost separate și stratul de metil *terț-butil* eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (~ 10 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu eluând cu 10% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-31G

Acid 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

O soluție din Exemplul I-31F (1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de etil) (33 mg, 0,125 mmol) în tetrahidrofuran (~ 1,5 ml) a fost diluată cu metanol (~ 1,5 ml), tratată cu 3 M NaOH apos (~ 1 mL), încălzită la 70 °C timp de 90 de minute, răcită și partiționată între metil *terț*-butil eter (40 mL) și 1 M HCl apos (10 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-31H

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție din Exemplul I-31G (acid 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic) (13 mg, 0,055 mmol), chinolin-5-sulfonamidă (17,19 mg, 0,083 mmol) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (21,10 mg, 0,110 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) s-a adăugat 4-dimetilaminopiridină (13,44 mg, 0,110 mmol). Amestecul a fost agitat timp de aproximativ 72 de ore. Amestecul a fost împărțit între metil *terț*-butil eter (50 ml) și 0,2 M HCl apos (15 ml). Stratul de metil *terț-butil* eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (~ 10 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-32

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-32A

Acid 1-(5-ciclobutoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

O soluție din Exemplul I-31E (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de etil) (41 mg, 0,174 mmol) și bromociclobutan (120 mg, 0,889 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,5 ml) a fost tratată cu 60% dispersie de hidrură de sodiu în ulei mineral (30 mg, 0,750 mmol), agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore, încălzită la 45 °C timp de 1 oră, răcită și repartizată între metil *terț*-butil eter (50 ml) și 1 M HCl apos (15 ml). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCl 0,2 M (10 mL), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 10% până la 30% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-32B

1-[5-(ciclobutiloxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

O soluție din Exemplul I-32A (acid 1-(5-ciclobutoxi-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (8,6 mg, 0,033 mmol), chinolin-5-sulfonamidă (10,24 mg, 0,049 mmol) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (12,57 mg, 0,066 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) a fost tratată cu 4-dimetilaminopiridină (8,01 mg, 0,066 mmol) și agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu *N,N*-dimetilformamidă și a fost purificat direct prin HPLC cu fază inversă [coloană Waters XBridge™ RP18, 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 mL/minut, 5 - 95% gradient de acetonitril în 0,1 % acid trifluoroacetic] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-33

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-26B (60 mg, 0,230 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (71,6 mg, 0,461 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (56,3 mg, 0,461 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (56,3 mg, 0,254 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu metoda cu acid trifluoroacetic a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-34

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-34A

Acid 1-(5-(*terț*-butil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-30B la Exemplul I-30C, substituind 2-bromo-4-(*terț*-butil)-1-metoxibenzen cu Exemplul I-30A.

Exemplul I-34B

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Chinolin-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,10 mmol, 1,2 echiv.) a fost cântărită într-un flacon de 4 ml și s-a adăugat diclorometan (0,2 ml). Acidul 1-(5-(*terț*-butil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (24,8 mg, 0,12 mmol, 1,0 echiv.) din Exemplul I-34A a fost amestecat cu o soluție de clorhidrat de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimidă (38,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 echiv.) și 4-dimetilaminopiridină (13,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 echiv.) în diclorometan (0,5 ml). Soluția stoc a fost combinată cu sulfonamida și amestecul a fost agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot. Reziduul s-a dizolvat în dimetil sulfoxid/metanol 1:1 și s-a purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-35

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

Exemplul I-35A

Acid 1-(5-izopropil-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în procedura descrisă din Exemplul I-30B până la Exemplul I-30C, substituind 2-bromo-4-izopropil-1-metoxibenzen cu Exemplul I-30A.

Exemplul I-35B

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

Chinolin-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 echiv.) a fost cântărită într-un flacon de 4 ml și s-a adăugat diclorometan (0,2 ml). Acidul 1-(5-(izopropil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (23,4 mg, 0,12 mmol, 1,0 echiv.) din Exemplul 35A a fost amestecat cu o soluție de clorhidrat de 1-etil-3-[3-(dimetilamino) propil]-carbodiimidă (38,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 echiv.) și 4-dimetilaminopiridină (13,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 echiv.) în diclorometan (0,5 ml). Soluția stoc a fost combinată cu sulfonamida și amestecul a fost agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot. Reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid/metanol (1:1) și purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-36

1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul 1-36 a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-34B, substituind acidul 1-(4-fluoro-5-izopropil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic cu exemplul I-34A. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-37

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-37A

Acid 1-(2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil)ciclopropan-1-carboxilic

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-30B până la Exemplul I-30C, substituind 2-bromo-1-metoxi-4-(trifluormetil)benzen [CAS # 402-10-8] cu Exemplul I-30A.

Exemplul I-37B

1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-37B a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-34B, înlocuind acidul 1-(2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil)ciclopropan-1-carboxilic din exemplul I-37A cu exemplul I-34A. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-38

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-38A

1-(3-bromo-4-metoxifenil)biciclo[1.1.]pentan

S-a agitat o soluție de 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)fenol (0,511 g, 3,19 mmol) și tribromură de benziltrimetilamoniu (1,244 g, 3,19 mmol) în tetrahidrofuran (9) și apă degazată (6,00 ml) la temperatura ambiantă peste noapte. Volatilele au fost reduse în volum și amestecul rezultat a fost diluat cu 500 ml de metil *terț-butil* eter. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate

(Na_2SO_4), filtrate printr-un tampon de bumbac și concentrate pentru a da 4-(biciclo[1.1.1]-pentan-1-il)-2-bromofenol. 4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-bromofenol a fost tratat cu carbonat de potasiu (0,662 g, 4,79 mmoli) și sulfat de dimetil (0,453 ml, 4,79 mmoli) în acetonă (15,96 ml) și a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu *N*-etil-*N*-izopropilpropan-2-amină (1,0 mL, 5,73 mmol) și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost diluat cu apă și substanțele organice separate, concentrate și purificate folosind un cartuș de gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 1-100% acetat de etil/heptani peste 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-38B

Acid 1-(5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în procedura descrisă din Exemplul I-30B până la Exemplul I-30C, substituind 1-(3-bromo-4-metoxifenil)biciclo[1.1.1] pentanul din Exemplul I-38A cu Exemplul I-30A.

Exemplul I-38C

1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Chinolin-5-sulfonamida (24,9 mg, 0,12 mmol, 1,2 echiv.) a fost cântărită în flacoane de 4 ml și s-a adăugat diclorometan (0,2 ml). Acidul 1-(5-(Biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (25,8 mg, 0,12 mmol, 1,0 echiv.) din Exemplul I-38B a fost amestecat cu o soluție de clorhidrat de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimidă (38,0 mg, 0,2 mmol, 2,0 echiv.) Și DMAP (4-dimetilaminopiridină, 13,4 mg, 0,11 mmol, 1,1 echiv.) în diclorometan (0,5 ml). Soluția stoc a fost combinată cu sulfonamidă și amestecul a fost agitat timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot. Reziduul s-a dizolvat în dimetil sulfoxid/metanol și s-a purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7 pentru a obține compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-39

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul 1-39 a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-34B, înlocuind acidul 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă cu chinolin-5-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-40

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

Exemplul I-40A

3-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehidă

2-Bromo-1,3-dimetoxibenzen (2,22 g, 10,2 mmol) s-a dizolvat în diclorometan anhidru (25 ml), răcit la -40 °C și tratat timp de câteva minute cu $TiCl_4$ 1 M în diclorometan (15,3 ml, 15,3 mmoli) urmat câteva minute mai târziu de dicloro(metoxi)metan (1,0 mL, 11,1 mmol). Amestecul de reacție și balonul Dewer au fost acoperite cu izolație, lăsate să se încălzească încet la temperatura ambiantă timp de 16 ore și apoi turnate peste gheață. Produsul a fost extras în diclorometan și extractele

combinate au fost uscate (Na_2SO_4), concentrate și cromatografiate pe siliciu (20 până la 40% metil *terț*-butil eter/heptan) pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-40B

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

La acidul trifluoroacetic (15 ml) agitat la -15 °C s-a adăugat 3-bromo-2,4-dimetoxibenzaldehida (980 mg, 4,0 mmol) din Exemplul I-40A urmată imediat de trietilsilan (3,2 ml, 20 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rece timp de șase minute, concentrat sub vid, filtrat prin siliciu cu cloroform/heptan, reconcentrat și cromatografiat prin siliciu (10 până la 30% cloroform/heptan) pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-40C

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

La bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (29 mg, 0,050 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfinoferocen) (36 mg, 0,051 mmol) sub azot s-a adăugat o soluție de 2-bromo-1,3-dimetoxi-4-metilbenzen (578 mg, 2,50 mmol) din Exemplul I-40B în tetrahidrofuran anhidru (10 ml) urmată de ~ 0,4 M (bromură de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) în tetrahidrofuran (12,5 ml, ~ 5 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu acid citric apos 1 M (4 ml) și diluată cu saramură (4 ml) și heptan (10 ml). Faza apoasă a fost separată și extrasă cu metil *terț*-butil eter și fazele organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), concentrate și cromatografiate pe siliciu (15 până la 20% metil *terț*-butil eter/heptani) pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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$(M+NH_4)^+$.

Exemplul I-40D

Acid 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,57 g, 2,28 mmol) din Exemplul I-40C a fost plasat în izopropanol (15 ml) într-o sticlă HDPE (polietilen de înaltă densitate), tratat cu 3 M NaOH apos (5 ml) și încălzit o zi la 70 °C. S-a adăugat mai mult NaOH apos 3 M (2 ml) și amestecul de reacție a fost încălzit într-o fiolă de sticlă la microunde la 140 °C timp de 80 minute, adus la temperatura ambiantă, concentrat parțial și acidulat cu 1 M acid citric apos (15 ml). Produsul dorit a fost extras cu metil *terț*-butil eter și extractele combinate au fost spălate de două ori cu apă. Prima spălare a fost extrasă din nou o dată cu metil *terț*-butil eter, uscată (Na_2SO_4) și concentrată pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, $CDCl_3$) ppm δ 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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-40E

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

La un amestec de acid 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilic (40 mg, 0,17 mmol) din exemplul I-40D, EDAC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă HCl, 65 mg, 0,34 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (23 mg, 0,19 mmol) în diclorometan anhidru (600 µL) s-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (44 mg, 0,21 mmol). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă trei ore, concentrată și purificată prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge™ C18 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 mL/minut, gradient de 20 până la 70% de acetonitril în 0,1% acid apos trifluoroacetic] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxide-d_6) ppm δ 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-41

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec de acid 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilic (24 mg, 0,10 mmol) din Exemplul I-40D, chinolin-5-sulfonamidă (25 mg, 0,12 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (38 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (14 mg, 0,11 mmol) în *N,N*-dimetilacetamidă anhidră (600 µL) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge™ C18 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 ml/minut, gradient de 10 până la 60% de acetonitril în acid trifluoroacetic apos 0,1%] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-42

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

Un amestec de acid 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilic (24 mg, 0,10 mmol) din Exemplul I-40D, 1*H*-indol-4-sulfonamidă (24 mg, 0,12 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (38 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (14 mg, 0,11 mmol) în *N,N*-dimetilacetamidă anhidră (600 µL) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore și a fost purificat prin HPLC cu fază inversă [coloană OBD Waters XBridge™ C18 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 mL/minut, gradient de 10 până la 70% acetonitril în acid trifluoroacetic apos 0,1%] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H RMN (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-43

1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec de acid 1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)ciclopropancarboxilic (40 mg, 0,17 mmol) din Exemplul I-40D, 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (47 mg, 0,21 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (65 mg, 0,34 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (23 mg, 0,19 mmol) în *N,N*-dimetilacetamidă anhidră (1,0 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore și apoi purificat prin HPLC cu fază inversă [coloana OBD Waters XBridge™ C18 de 5 µm, 30 × 100 mm, debit 40 ml/minut, gradient de 10 până la 60% de acetonitril în acid trifluoroacetic apos 0,1%] pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-44

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-44A

1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,029 g, 0,050 mmol) și Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,035 g, 0,050 mmol) în tetrahidrofuran (10 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenzen (Aldrich, CAS # 23002-45-5) (0,359 ml, 2,487 mmol) urmat de o soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (12,43 ml, 4,97 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-au adăugat acetat de etil și clorură apoasă saturată de amoniu. Stratul organic a fost spălat cu

saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-30% pe o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-44B

Acid 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil din Exemplul I-44A (0,465 g, 2,111 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (5,00 ml), metanol (5,00 ml) și apă (5 ml) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,439 g, 10,98 mmol). După 4 ore la 60 °C, amestecul de reacție a fost concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu HCl apos 3 N (aproximativ 3,5 ml) până când pH-ul a fost acid. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid timp de 16 ore pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-44C

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-l-carboxamidă

La o soluție de 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-44B (0,100 g, 0,485 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (0,186 g, 0,970 mmol) și *N,N* -dimetilpiridin-4-amină (0,065 g, 0,533 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (0,101 g, 0,485 mmol). După 5 ore, reacția a fost stinsă cu 3,5 ml de HCl 1 N apos și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș de gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la un gradient de 0-50% pe o perioadă de 10 minute. Materialul brut a fost triturat cu metanol și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) δ ppm 11,55 (s, 1H), 9,05 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dt, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-45

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-45A

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil

O soluție din Exemplul I-46A (1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (25 mg, 0,112 mmol) și iodură de etil (31,8 µl, 0,394 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (0,5 ml) a fost tratată cu o dispersie de 60% de hidrură de sodiu în ulei mineral (13,50 mg, 0,337 mmol), agitată la temperatura ambiantă timp de 20 de minute și repartizată între metil *terț-butil* eter (30 ml) și 1 M HCl apos (10 ml). Stratul de metil *terț-butil* eter a fost spălat cu apă (5 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 30% acetat de etil în heptani la furnizați compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-45B

Acid 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

O soluție din Exemplul I-45A (metil 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat) (25 mg, 0,100 mmol) în tetrahidrofuran (1,5 ml) și metanol (1,5 ml) a fost tratată cu NaOH apos 3 M (1 mL) și încălzită la 60 °C timp de 30 de minute, încălzită la 80 °C timp de 8 ore, răcită și partiționată între

metil *terț*-butil eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-45C

1-(2-etoxi-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

O soluție a Exemplului I-45B (acid 1-(2-etoxi-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (21 mg, 0,089 mmol), chinolin-5-sulfonamidă (27,8 mg, 0,133 mmol) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (34,1 mg, 0,178 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (0,3 ml) a fost tratată cu 4-dimetilaminopiridină (21,72 mg, 0,178 mmol) și agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost împărțit între metil *terț*-butil eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (15 mL), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:acid formic:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-46

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-46A

1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție din Exemplul I-7A (1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (0,5 g, 2,116 mmol) în diclorometan (20 ml, anhidru) sub azot la - 78 °C a fost tratată cu 1 M BBr_3 în diclorometan (2,96 ml, 2,96 mmol) peste aproximativ trei minute. Amestecul a fost agitat la 78°C timp de două ore. Amestecul a fost turnat în HCl apos 1 M agitat rapid (20 ml) la 0 °C peste ~ 30 secunde. Amestecul a fost transferat într-o pâlnie separatoare, agitat și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu diclorometan suplimentar (~ 25 ml). Straturile de diclorometan combinate au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate, concentrate și cromatografiate pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 15% până la 50% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (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).

Exemplul I-46B

1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție a Exemplului I-46A (1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil) (25 mg, 0,112 mmol) și (iodometil)ciclopropan (102 mg, 0,562 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (0,5 ml) a fost tratat cu o dispersie de 60% de hidrură de sodiu în ulei mineral (13,50 mg, 0,337 mmol), agitat la temperatura ambiantă timp de 15 minute și repartizat între metil *terț*-butil eter (30 mL) și 1 M HCl apos (10 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu apă (5 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 30% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-46C

Acid 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

O soluție din Exemplul I-46B (metil 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat) (25 mg, 0,090 mmol) în tetrahidrofuran (1,5 ml) și metanol (1,5 ml) a fost tratată cu NaOH apos 3 M (1 mL), încălzită la 60 °C timp de 30 de minute, încălzită la 80 °C timp de 8 ore, răcită și partiționată între metil *terț*-butil eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-46D

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

O soluție a Exemplului I-46C (acid 1-(2-(ciclopropilmetoxi)-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilic) (21,4 mg, 0,082 mmol), chinolin-5-sulfonamidă (25,5 mg, 0,122 mmol) și 1-(3-clorhidrat de dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (31,3 mg, 0,163 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (0,3 mL) a fost tratată cu 4-dimetilaminopiridină (19,93 mg, 0,163 mmol) și agitată timp de 16 ore la temperatura ambiantă. Amestecul a fost împărțit între metil *terț*-butil eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCll apos 0,2 M (15 mL), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:HCOOH:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-47

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-47A

1-(2-metoxi-6-metilfenil)ciclopropanecarboxilat de metil

La o soluție de 2-bromo-1-metoxi-3-metilbenzen (Combi-Blocks CAS # 38197-43-2) (1,024 g, 5,09 mmoli) în tetrahidrofuran (25,5 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,059 g, 0,102 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-Pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (pentafenil(di- *terț*-butilfosfino)ferocen, 0,072 g, 0,102 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi s-a adăugat în picătură o soluție de 0,4 M în tetrahidrofuran de (bromură de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (25,5 ml, 10,19 mmol) timp de 5 minute și temperatura internă a crescut de la 23,5 °C la 24,8 °C. Reacția a fost agitată timp de 15 ore la temperatura ambiantă, moment în care a fost stinsă cu clorură apoasă saturată de amoniu (30 ml), diluată cu metil *terț*-butil eter (130 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost filtrat printr-un tampon de gel de siliciu. Filtratul a fost concentrat *în vid* pentru a da un reziduu brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 1-40% acetat de etil/heptani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+Na)^+$.

Exemplul I-47B

1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

O soluție de 1-(2-metoxi-6-metilfenil)ciclopropanecarboxilat de metil din Exemplul I-47A (0,551 g, 2,502 mmol) și tribromură de benziltrimetilamoniu (1,0656 g, 2,73 mmol) în tetrahidrofuran (7,82 ml) și apă degazată (4,69 ml) s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Volatilele au

fost îndepărtate *în vid* și materialul brut rezultat a fost diluat cu 100 ml de metil *terț*-butil eter. Organicele au fost filtrate printr-un tampon de gel de siliciu. Filtratul a fost concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-47C

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

O soluție de 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanecarboxilat de metil din Exemplul I-47B (233 mg, 0,779 mmol), carbonat de potasiu (431 mg, 3,12 mmol), trimetilboroxină (436 µl, 3,12 mmol) în 1,4-dioxan (6676 µl) și apă (1113 µl) a fost degazată cu azot barbotat timp de 10 minute. S-a adăugat complex doclorometan de diclorură 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (254 mg, 0,312 mmol). Reacția a fost încălzită la 90 °C cu agitare timp de 16 ore. Solventul a fost redus în volum și materialul brut a fost diluat cu acetat de etil și filtrat printr-un filtru de seringă de 4 µM. Solventul a fost îndepărtat și materialul brut a fost cromatografiat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu 0-100% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 20 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-47D

Acid 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropanecarboxilic

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropanecarboxilat de metil din Exemplul I-47C (0,165 g, 0,704 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,5 ml) și metanol (0,500 ml) și apă (0,5 ml). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,197 g, 4,93 mmol) și agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore și la 70 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu HCl apos 12 N (aproximativ 1,0 mL) până când pH-ul a fost acid. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată, iar precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid timp de 16 ore pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-47E

1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-47D (52 mg, 0,236 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (91 mg, 0,472 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (28,8 mg, 0,236 mmol) în dimetilacetamidă anhidră (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (54,1 mg, 0,260 mmol). După 16 ore, reacția a fost diluată cu 1 mL de clorură de amoniu apoasă saturată apoi stinsă cu 0,5 mL de HCl apos 1 N pentru a da un amestec tulbure. Amestecul a fost extras cu 3 x 2 ml de diclorometan folosind un tub extractor apos/organic. Solventul a fost îndepărtat și materialul brut a fost preluat în dimetilsulfoxid și metanol (1:1) și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-48

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-48A

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

Un amestec de 1-(3-bromo-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanecarboxilat de metil din Exemplul I-47B (286 mg, 0,956 mmol), ciclopropiltrifluoroborat de potasiu (170 mg, 1,147 mmol), acetat de paladiu(II) (21,46 mg, 0,096 mmol), butil di-1-adamantilfosfină (51,4 mg, 0,143 mmol) și carbonat de cesiu (934 mg, 2,87 mmol) a fost spălat cu azot, combinat cu toluen (5295 µl, 49,7 mmol) și degazat cu un flux de azot timp de 15 minute. Amestecul a fost tratat cu apă degazată (637 pl, 35,4 mmol) și agitat la 90 °C timp de 18 ore. Solventul a fost redus în volum și substanțele organice brute au fost aplicate direct pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g și purificate folosind un gradient de 5-100% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-48B

Acid 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilic

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropanecarboxilat de metil din Exemplul I-48A (0,171 g, 0,657 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,5 ml), metanol (0,500 ml) și apă (0,5 ml). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,229 g, 5,73 mmol) și agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore, apoi la 70 °C timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu HCl apos 12 N (aproximativ 1,0 ml) până când pH-ul a fost acid. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid timp de 16 ore pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-48C

1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-48B (57 mg, 0,231 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (89 mg, 0,463 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (28,3 mg, 0,231 mmol) în *N*,*N*-dimetilacetamidă anhidră (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (53,0 mg, 0,255 mmol). După 16 ore, reacția a fost diluată cu 1 ml de apă și stinsă cu 0,5 ml de HCl apos 1 N. S-a format un precipitat. Precipitatul a fost spălat cu apă, uscat sub un flux de azot, s-a adăugat la 1 ml de metanol, s-a încălzit pentru dizolvare, s-a răcit, filtrat, diluat cu 1 ml de dimetilsulfoxid și s-a purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-49

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

Exemplul I-49A

1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,029 g, 0,050 mmol) și 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen (0,035 g, 0,050 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) la temperatura ambiantă s-a adăugat 2-bromo-1-metoxi-4-metilbenzen (0,359 mL, 2,487 mmol) urmat de o soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (12,43 mL, 4,97 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-au adăugat acetat de etil și soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-30% pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-49B

Acid 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarboxilic

Exemplul I-49A (0,465 g, 2,111 mmol) într-un amestec de tetrahidrofuran (5 ml), metanol (5 ml) și apă (5 ml) a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,439 g, 10,98 mmol). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 4 ore. Solventul a fost îndepărtat și pH-ul a fost ajustat la 1 ~ 2 prin adăugarea de HCl apos 2 N. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid timp de 16 ore pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H-H_2O)^+$.

Exemplul I-49C

4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de 4-bromo-1*H*-indol (3,00 g, 15,30 mmol) și DMAP (4-dimetilaminopiridină) (0,187 g, 1,530 mmol) s-a adăugat dicarbonat de di-*terț*-butil (5,33 mL, 22,95 mmol) în tetrahidrofuran (20 ml). Amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. Amestecul a fost împărțit între eter (100 ml) și apă (100 ml). Stratul eteric a fost spălat cu (3 x 50 ml) de bicarbonat de sodiu apos saturat și 75 ml de saramură. Stratul eteric a fost uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost cromatografiat pe gel de siliciu eluând cu 1:100 acetat de etil: eter de petrol pentru a da compusul din titlu.

Exemplul I-49D

***N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanaminiu 1-(*terț*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-4-sulfinat**

Un flacon de 20 ml la microunde a fost încărcat cu *terț-butil* 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilat (500 mg, 1,688 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1,4-diiu-1,4-disulfinat (406 mg, 1,688 mmoli) și $PdCl_2(AmPhos)_2$ (bis(di-*terț*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)diclorpaladiu(II), 71,7 mg, 0,101 mmol). S-a adăugat o soluție de *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamină (1,091 mL, 5,06 mmol) în alcool izopropilic anhidru (10 mL), flaconul a fost sigilat cu un capac din teflon, pulverizat timp de 5 minute cu azot și supus condițiilor de microunde la 110 °C timp de 1 oră. După răcire la temperatura ambiantă, amestecul a fost filtrat pentru a da soluția brută de compus din titlu care a fost utilizată fără purificare suplimentară. MS (ESI+) *m*/*z* 282,2 $(M+H)^+$.

Exemplul I-49E

4-sulfamoil-1*H*-indol-1-carboxilat de *terț*-butil

La o soluție de 1-(*terț*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-4-sulfinat brut (940 mg, 3,35 mmol) în alcool izopropilic (20 ml), s-a adăugat apă (40 ml), urmată de acetat de sodiu trihidrat (1369 mg, 10,06 mmol) și acid (aminooxi)sulfonic (1138 mg, 10,06 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a furniza soluția de produs brut. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (40% acetat de etil în petrol) pentru a da compusul din titlu. MS (ESI+) *m*/*z* 319 $(M+23)^+$.

Exemplul I-49F

1*H*-indol-4-sulfonamidă

La o soluție de *terț*-butil 4-sulfamoil-1*H*-indol-1-carboxilat (800 mg, 2,70 mmol) în diclorometan (16 ml) răcită la 0° C, s-a adăugat acid 2,2,2-trifluoroacetic (8 ml, 2,70 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 3 ore. După finalizare, amestecul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul brut din titlu. Materialul brut a fost spălat cu apă (10 mL x 2), metanol (5 mL x 2) și diclorometan (5 mL x 2) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) δ ppm 11,54 (bs, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-49G

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

Exemplul I-49B (26 mg, 0,125 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină, acid clorhidric (48,8 mg, 0,255 mmol) și *N*,*N*- dimetilpiridin-4-amină (31,1 mg, 0,255 mmol) în diclorometan (4 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute. S-a adăugat 1*H*-indol-4-sulfonamidă (25 mg, 0,127 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă HPLC (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoroacetic) = 5-95%, 20 minute) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-50

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

Exemplul I-50A

2-izopropil-6-metoxianilină

La o soluție de 2-bromo-6-metoxianilină (AK-90829) (1.000 mL, 7,55 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL) s-a adăugat Pd-PEPPSI-IPent-Cl (dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu(II), 0,208 g, 0,242 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi s-a adăugat prin picurare 0,4 M în soluție de tetrahidrofuran de bromură de izopropilzinc(II) (52 ml, 20,80 mmol) peste 5 minute, cu azot stropit prin sistem și temperatura internă crescând încet de la 21 °C la 32 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 ore la temperatura ambiantă, moment în care a fost stins cu clorură apoasă saturată de amoniu (50 ml), diluat cu metil *terț*-butil eter (400 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost filtrat printr-un tampon de gel de siliciu și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 1-40% acetat de etil/heptani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-50B

1-(2-izopropil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o suspensie răcită (-5 °C) de 2-izopropil-6-metoxianilină din Exemplul I-50A (0,942 g, 5,70 mmol) în acid sulfuric apos 20% (10 ml) s-a adăugat o soluție de azotit de sodiu (0,393 g, 5,70 mmol) în apă (2 ml) în picături. Materia primă s-a dizolvat încet după adăugarea prin picurare de azotit de sodiu și amestecul rezultat a fost agitat în baia de gheață timp de 1 oră, apoi a fost adăugat încet la o soluție răcită de bromură de cupru(I) (1,227 g, 8,55 mmol) în 40% HBr apos (6,75 ml). Amestecul a fost încălzit la 60 °C timp de 16 ore, apoi răcit la temperatura ambiantă și extras cu 3 x 50 ml acetat de etil. Extractele combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu apos saturat și saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *în vid.* Produsul brut a fost cromatografiat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un sistem de solvent metil *terț*-butil eter/hexani pentru a da 2-brom-1-izopropil-3-metoxibenzen. La o soluție de 2-bromo-1-izopropil-3-metoxibenzen brut (0,227 g, 0,991 mmol) în tetrahidrofuran (4,95 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,011 g, 0,020 mmoli) și Q-Phos (1, 2,3,4,5-Pentafenil-1'- (di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,014 g, 0,020 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi o soluție 0,4 M în tetrahidrofuran de (bromură de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (4,95 ml, 1,982 mmol) a fost adăugată prin picurare peste 5 minute și temperatura internă a crescut de la 17,2 °C la 21,0 °C. Reacția a fost agitată timp de 15 ore la temperatura ambiantă, moment în care a fost stinsă cu clorură de amoniu saturată (5 ml), diluată cu metil *terț*-butil eter (30 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost filtrat printr-un tampon de gel de siliciu și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu 1-40% metil *terț*-butil eter/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-50C

Acid 1-(2-izopropil-6-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2-izopropil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil din Exemplul I-50B (0,095 g, 0,383 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,5 mL) și metanol (0,500 mL) și apă (0,5 mL), apoi tratat cu hidroxid de sodiu (0,113 g, 2,83 mmol) și încălzit la 70 °C. După 5 ore la 70 °C, reacția a fost concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu HCl apos 12 N (aproximativ 0,2 ml) până când pH-ul a fost acid. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid timp de 16 ore pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-50D

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

La o soluție de acid 1-(2-izopropil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-50C (70 mg, 0,299 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (115 mg, 0,598 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (36,5 mg, 0,299 mmol) în *N*,*N*-dimetilacetamidă anhidră (1,0 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (68,4 mg, 0,329 mmol). După 16 ore, reacția a fost diluată cu o bucată mică de gheață și stinsă cu 0,5 ml de HCl apos 1 N și s-a format un precipitat. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat sub un flux de azot. Materialul brut a fost preluat într-o cantitate mică de 10% metanol/diclorometan și purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-51

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-51A

2-ciclobutil-6-metoxianilină

La o soluție de 2-bromo-6-metoxianilină (1,539 g, 7,62 mmol) în tetrahidrofuran (12 ml) s-a adăugat complex diclorometan de diclorură 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II) (0,297 g, 0,364 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi s-a adăugat prin picurare o soluție de 0,35 M bromură de ciclobutilzinc(II) (40 ml, 14,00 mmoli) în tetrahidrofuran peste 5 minute. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 de ore la temperatura ambiantă. S-a adăugat o soluție suplimentară de bromură de ciclobutilzinc (24 ml) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 24 de ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml), diluată cu metil *terț*-butil eter (400 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost concentrat *în vid* pentru a da material brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 1-60% metil *terț*-butil eter/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-51B

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o suspensie răcită (0 °C) de 2-ciclobutil-6-metoxianilină din Exemplul I-51A (0,450 g, 2,54 mmol) în HBr apos 40% (1 ml) s-a adăugat o soluție de nitrit de sodiu (0,175 g, 2,54 mmol) în apă (0,5 ml) în picături, menținând temperatura internă sub 5 °C. Amestecul rezultat a fost agitat în baia de gheață timp de 1 oră, apoi a fost adăugat la o soluție de bromură de cupru(I) (0,364 g, 2,54 mmol) în HBr apos 40% (1 ml). Amestecul a fost încălzit la 85 °C timp de 1 oră, apoi răcit la temperatura ambiantă și extras cu 3 x 50 ml de metil *terț*-butil eter. Extractele combinate au fost spălate cu bicarbonat de sodiu apos saturat și saramură și filtrate printr-un tampon de gel de siliciu pentru a da 2-bromo-1-ciclobutil-3-metoxibenzen brut. La o soluție de 2-bromo-1-ciclobutil-3-metoxibenzen brut (0,090 g, 0,373 mmol) în tetrahidrofuran (1,866 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (4,29 mg, 7,47 µmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenilentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 5,31 mg, 7,47 µmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, s-a adăugat pentafenil 0,4 M în soluție de tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (1,866 mL, 0,747 mmol) prin picurare peste 5 minute și temperatura internă a crescut de la 17,2 °C până la 21,0 °C. Reacția a fost agitată timp de 15 ore la temperatura ambiantă, moment în care a fost stinsă cu clorură apoasă saturată de amoniu (30 ml), diluată cu metil *terț*-butil eter (130 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost filtrat printr-un tampon de gel de siliciu și concentrat *în vid* pentru a da material brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu 1-40% metil *terț*-butil eter/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-51C

Acid 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil din Exemplul I-51B (0,028 g, 0,108 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (0,5 ml) și metanol (0,500 ml) și apă (0,5 ml), tratat cu hidroxid de sodiu (0,075 g, 1,875 mmol) și încălzit la 70 °C. După 3 ore, reacția a fost concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu HCl apos 12 N (aproximativ 0,2 ml) până când pH-ul a fost

acid. Materialul brut a fost preluat în metil *terț*-butil eter și uscat pe sulfat de magneziu, filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,02 (dt, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-51D

1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-ciclobutil-6-metoxifenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-51C (20 mg, 0,081 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (31,1 mg, 0,162 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (9,92 mg, 0,081 mmol) în *N,N*-dimetilacetamidă anhidră (0,4 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (18,60 mg 0,089 mmol). După 16 ore, reacția a fost diluată cu o bucată mică de gheață și stinsă cu 0,25 ml de HCl apos 1 N și s-a format un precipitat. Precipitatul a fost spălat cu gheață și a fost preluat în 1,5 ml metanol/dimetilsulfoxid, filtrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-52

1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-52A

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

La o soluție de 2-(4-metoxifenil)propan-2-ol (CAS # 7428-99-1) (2,3 g, 13,84 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (13 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (0,830 g, 20,76 mmol). După 30 minute, s-a adăugat iodometan (1,298 mL, 20,76 mmol) și reacția s-a agitat la 0 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost stins prin adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml) și extras cu acetat de etil. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 20 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Exemplul I-52B

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

O soluție de 1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benzen din Exemplul I-52A (1,75 g, 9,71 mmol) și tribromură de benziltrimetilamoniu (4,16 g, 10,68 mmol) în tetrahidrofuran (30,3 ml) și apă degazată (18,20 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 5 ore. Volatilele au fost îndepărtate *în vid* și amestecul rezultat a fost diluat cu 100 ml de metil *terț*-butil eter și substanțele organice au fost concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 20 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-}H_2O)^+$.

Exemplul I-52C

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

La o soluție de 2-(3-bromo-4-metoxifenil)propan-2-ol din Exemplul I-52B (0,45 g, 1,836 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (4 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (0,147 g, 3,67 mmol). După 30 minute, s-a adăugat iodometan (0,230 ml, 3,67 mmol) și reacția a fost agitată la 0 °C timp de 3 ore. Amestecul a fost stins prin adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (20 ml) și extras cu acetat de etil. Materialul brut a fost concentrat, iar reziduul a fost purificat prin cromatografie, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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)$^+$.

Exemplul I-52D

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,022 g, 0,039 mmol) și Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,028 g, 0,039 mmol) în tetrahidrofuran (10 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat 2- bromo-1-metoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benzen din Exemplul I-52C (0,364 ml, 1,956 mmol) în 1 ml tetrahidrofuran urmat de o soluție de (bromură de 1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (9,78 ml, 3,91 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-a adăugat acetat de etil și clorură apoasă saturată de amoniu, iar stratul organic a fost spălat cu saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la un gradient de 0-50% pe o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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)$^+$.

Exemplul I-52E

Acid 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil din Exemplul I-52D (435 mg, 1,563 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (3,50 ml), metanol (3,50 ml) și apă (3,5 ml) și tratat cu hidroxid de sodiu (313 mg, 7,81 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 45 °C timp de 2 ore și la 35 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu acid citric apos 1 N (aproximativ 5,5 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată, iar precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid timp de 16 ore pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 10,82 (bs, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,65 (q, *J* = 4,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,17 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 233 (M+H-metanol)$^+$.

Exemplul I-52F

1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)-*N*-(chinolin-5-ilulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-52E (0,100 g, 0,378 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (0,145 g, 0,757 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (0,051 g, 0,416 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolină-5-sulfonamidă (0,079 g, 0,378 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos 1 N și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș de gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 (MH)$^-$.

Exemplul I-53

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

Un amestec de Exemplul I-49B (50 mg, 0,242 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină, acid clorhidric (93 mg, 0,485 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (59,2 mg, 0,485 mmol) în diclorometan (4 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute. S-a adăugat 3a,7a-dihidro-1*H*-indazol-4-sulfonamidă (58,0 mg, 0,291 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de două ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat printr-un filtru de seringă. Filtratul purificat prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic),) a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$. De asemenea, s-a obținut 1-(1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-54

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

Exemplul I-54A

1-(2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil

La un amestec de tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (0,086 g, 0,094 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen (0,133 g, 0,187 mmol) și 1-bromo-2-metoxibenzen (2,313 ml, 18,71 mmol) în tetrahidrofuran (144 ml) sub azot gazos, s-a adăugat încet bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (47,8 ml, 22,46 mmol). După adăugare, amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul a fost stins cu clorură de amoniu apoasă saturată (20 mL) și s-au adăugat 200 mL de acetat de etil. Stratul organic combinat a fost spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu de 120 g, eluând cu 0-20% acetat de etil în heptan pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m*/*z* 207 $(M+H)^+$.

Exemplul I-54B

1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil

O soluție de 1-(2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil (3,8 g, 18,4 mmol) și tribromură de benziltrimetilamoniu (7,72 g, 19,80 mmol) în tetrahidrofuran (58,8 ml) și apă (35,3 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Solvenții au fost îndepărtați sub vid și stratul apos rezultat a fost diluat cu 85 ml de metil *terț*-butil eter. Straturile organice au fost spălate cu saramură, uscate pe Na_2SO_4, filtrate printr-un tampon de gel de siliciu și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-54C

Acid 1-(5-bromo-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

Un amestec din Exemplul I-54B (4,88 g, 17,11 mmol) în tetrahidrofuran (35 ml) și metanol (35,0 ml) a fost tratat cu hidroxid de sodiu apos 3 M (28,5 ml, 86 mmoli) și încălzit la 50 °C timp de 3 ore și concentrat. Reziduul a fost răcit într-o baie de gheață și pH-ul a fost ajustat cu atenție la 1-2 adăugând HCl apos 6 N. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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).

Exemplul I-54D

Acid 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

Un amestec din Exemplul I-54C (0,8 g, 2,95 mmol) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (435 mg) în tetrahidrofuran (5 ml) a fost degazat prin barbotarea unui flux de azot prin suspensie și s-a adăugat bromură de ciclobutilzinc(II) (0,5 M în tetrahidrofuran, 12 ml) printr-un filtru de seringă. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 25 g, eluând cu acetat de etil/metanol (9:1) în heptan la gradient 0-40% pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-54E

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

Un amestec din Exemplul I-54D (50 mg, 0,203 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină, acid clorhidric (78 mg, 0,406 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (49,6 mg, 0,406 mmol) în diclorometan (4 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute. S-a adăugat indolin-4-sulfonamidă (40,7 mg, 0,203 mmol). Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat printr-un filtru de seringă. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) au furnizat Exemplul I-54E. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 (acid trifluoroacetic/APCI+) *m/z* 427 $(M+H)^+$. De asemenea, a fost furnizat produsul oxidat, Exemplul I-55.

Exemplul I-55

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

Compusul din titlu a fost obținut ca un produs secundar din Exemplul I-54E. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-56

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

Un amestec din Exemplul I-54D (60 mg, 0,244 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină, acid clorhidric (93 mg, 0,487 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (59,5 mg, 0,487 mmol) în diclorometan (4 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute. S-a adăugat 1*H*-indazol-4-sulfonamidă (58,2 mg, 0,292 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml). Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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). De asemenea, a fost furnizat 1-(1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropanecarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfonamidă. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-57

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon de 4 ml s-a adăugat Exemplul I-30C (64 mg, 0,233 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (89 mg, 0,467 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (31,4 mg, 0,257 mmoli) în diclorometan (1 ml). S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (53,5 mg, 0,257 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot, iar reziduul a fost dizolvat în metanol. Mostra a fost purificată prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic și ulterior repurificată folosind metoda AA3 pentru a obține compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-58

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

Exemplul I-58 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-62, înlocuind 1-metil-1*H*-indol-4-sulfonamida cu 2- metilchinolin-8-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-59

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

Exemplul I-59 a fost preparat așa cum este descris în exemplul 1-62, înlocuind 1-metil-1*H*-indol-7-sulfonamida cu 2- metilchinolin-8-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-60

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

Exemplul 1-60 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-62, substituind 1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonamida cu 2-metilchinolin-8-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-61

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

Exemplul 1-61 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-62, înlocuind pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonamidă cu 2-metilchinolin-8-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-62

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

2-metilchinolin-8-sulfonamida (21,7 mg, 0,10 mmol, 1,0 echiv.) a fost cântărită într-un flacon de 4 ml. S-au adăugat acid 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (20,0 mg, 0,08 mmol, 1,0 echiv.) din exemplul I-54D, clorhidrat de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimidă (30,9 mg, 0,16 mmol, 2,0 echiv) și DMAP (4-dimetilaminopiridină, 10,9 mg, 0,09 mmol, 1,1 echiv.) dizolvat în diclorometan (0,5 ml) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot, iar reziduul a fost reconstituit în dimetilsulfoxid/metanol (1:1). Mostra a fost purificată prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-63

1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-54D (60 mg, 0,244 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (76 mg, 0,487 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (59,5 mg, 0,487 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute și s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (59,6 mg, 0,268 mmoli). Amestecul a fost agitat la 45 °C timp de 2 ore și agitat la 45 °C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin metoda HPLC cu acid trifluoroacetic a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-64

1-(2-metoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-49B (60 mg, 0,291 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (90 mg, 0,582 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (71,1 mg, 0,582 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (71,1 mg, 0,320 mmol). Amestecul a fost agitat la 45 °C timp de 2 ore și a fost agitat la 45 °C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și a fost filtrat. Purificarea prin HTP cu metoda acidului trifluoroacetic a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-65

1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-65A

1-(5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de etil

O soluție din Exemplul I-31E (1-(5-hidroxi-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de etil) (30 mg, 0,127 mmol) în acetonitril (0,6 ml) la 0° C a fost tratată prin picurare cu 2 M KOH în apă (635 µl, 1,270 mmol) timp de 2 minute, agitată timp de 5 minute, tratată cu dietil (bromodifluormetil)fosfonat (49,6 µl, 0,279 mmol) prin picurare timp de 2 minute, agitată la 0 °C timp de 30 minute și repartizată între metil *terț-butil* eter (50 mL) și apă (25 mL). Metil *terț*-butil eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 10% până la

100% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-65B

Acid 1-(5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

Într-o fiolă, o soluție din Exemplul I-65A (1-(5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de etil) (20 mg, 0,070 mmol) în tetrahidrofuran (1,5 ml) și metanol (1,5 ml) a fost tratată cu NaOH apos 3 M (1,5 mL), agitată la 80 °C timp de 12 ore, răcit și partiționat între 1 M HCl apos (15 mL) și metil *terț-butil* eter (50 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-65C

1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

O soluție a Exemplului I-65B (acid 1-(5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (17,2 mg, 0,067 mmol), chinolin-5-sulfonamidă) (27,7 mg, 0,133 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (25,5 mg, 0,133 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (16,28 mg, 0,133 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost împărțit între metil *terț-butil* eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de eter metil *terț-butil* a fost spălat cu soluție apoasă de HCl 0,2 M (15 mL), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:acid formic:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) *δ* ppm 11,69 (bs, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-66

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-66A

1-(2,6-dihidroxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție din Exemplul I-7A (1-(2,6-dimetoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil) (1,03 g, 4,36 mmol) în CH_2Cl_2 (50 ml), a fost răcită la -78 °C sub azot, tratată prin picurare cu 1 M BBr_3 în CH_2Cl_2 (4,5 mL, 4,5 mmol), agitată la - 78 °C timp de 40 minute, tratată cu mai mult 1 M BBr_3 în CH_2Cl_2 (4 mL, 4 mmol), agitată la - 78 °C timp de 25 minute și tratată toată odată cu HCl apos 1 M (25 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu CH_2Cl_2 (25 ml). Straturile combinate CH_2Cl_2 au fost uscate ($MgSO_4$), filtrate, concentrate și cromatografiate pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 15% până la 50% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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).

Exemplul I-66B

1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

O soluție din Exemplul I-66B (1-(2,6-dihidroxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil) (25 mg, 0,120 mmol) și iodură de etil (34,0 µl, 0,420 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (0,5 ml) a fost tratată cu 60% dispersie de hidrură de sodiu în ulei mineral (14,41 mg, 0,360 mmol), agitată la temperatura ambiantă timp de 20 de minute și repartizată între metil *terț-butil* eter (30 ml) și 1 M HCl apos (10

ml). Stratul de metil *terț-butil* eter a fost spălat cu apă (5 ml), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 5% până la 30% acetat de etil în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-66C

Acid 1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic

Într-o fiolă, o soluție din Exemplul I-66B (1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil) (25 mg, 0,095 mmol) în tetrahidrofuran (1,5 mL) și metanol (1,5 mL) a fost tratată cu NaOH apos 3 M (1,5 mL), agitată la 80 °C timp de 12 ore, răcită și partiționată între 1 M HCl apos (15 mL) și metil *terț*-butil eter (50 mL). Stratul de eter metil *terț-butil* eter a fost spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (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).

Exemplul I-66D

1-(2,6-dietoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

O soluție din exemplul I-66C, acid 1-(2,6-dietoxifenil)ciclopropancarboxilic (22,8 mg, 0,091 mmol), chinolin-5-sulfonamidă (37,9 mg, 0,182 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (34,9 mg, 0,182 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (22,26 mg, 0,182 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost împărțit între metil *terț*-butil eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (15 mL), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:acid formic:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-67

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă**

Într-o fiolă de 4 ml s-a adăugat acid 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (20 mg, 0,081 mmol) din Exemplul I-54D, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (31,1 mg, 0,162 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (10,91 mg, 0,089 mmol) în diclorometan (DCM) (0,5 mL). S-a adăugat *terț*-butil *N*-*terț*-butoxicarbonil-*N*-(5-sulfamoil-2-chinolil)carbamat (37,8 mg, 0,089 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot. S-a adăugat acid 2,2,2-trifluoroacetic (1 ml, 12,98 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot, iar reziduul reconstituit în dimetil sulfoxid/metanol și purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic7. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-68

1-(5-ciclopropil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

O soluție din Exemplul I-12B (acid 1-(5-ciclopropil-2-metoxip)henil)ciclopropancarboxilic) (21,4 mg, 0,092 mmol), 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (41,0 mg, 0,184 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (35,3 mg, 0,184 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (22,51 mg, 0,184 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (0,3 ml) a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă.

Amestecul a fost împărțit între metil *terț*-butil eter (50 mL) și 1 M HCl apos (15 mL). Stratul de metil *terț*-butil eter a fost spălat cu HCl apos 0,2 M (15 mL), spălat cu saramură, uscat ($MgSO_4$), filtrat, concentrat și cromatografiat pe gel de siliciu, eluând cu un gradient de 25% până la 100% [200:1:1 acetat de etil:acid formic:H_2O] în heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-69

1-(5-etoxi-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-69 a fost preparat așa cum este descris în exemplul I-34B, înlocuind acidul 1-(5-etoxi-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxilic din exemplul I-31G cu Exemplul I-34B și 2-metilchinolină-5-sulfonamidă cu chinolină-5-sulfonamidă. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-d_6:D_2O = 9:1 (v/v)) ppm 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-70

1-(5-*terț*-butil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-70 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-34B, înlocuind 2-metilchinolin-5-sulfonamida cu chinolină-5-sulfonamidă. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-71

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

Exemplul I-71 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-35B, substituind 2-metilchinolin-5-sulfonamida cu chinolină-5-sulfonamidă. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-72

1-[2-(dimetilamino)-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-72 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-57, înlocuind 2-metilchinolin-5-sulfonamida cu chinolină-5-sulfonamidă. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-73

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-73A

1-(4-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil

La o soluție de Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,076 g, 0,107 mmol) și bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,061 g, 0,107 mmol) în tetrahidrofuran (25 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat 1-bromo-4-metoxibenzen (0,669 mL, 5,35 mmol) urmat de o soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (24,87 mL, 10,69 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-au adăugat acetat de etil și clorură apoasă saturată de amoniu. Stratul organic a fost spălat cu saramură și a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș de gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-30% într-o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-73B

1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil

O soluție de 1-(4-metoxifenil)ciclopropanecarboxilat de metil din Exemplul I-73A (0,702 g, 3,40 mmol) și tribromură de benziltrimetilamoniu (2,65 g, 6,81 mmol) în tetrahidrofuran (10 ml) și apă degazată (6,00 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 40 de ore. Amestecul a fost diluat cu 100 ml de dietil eter și filtrat. Stratul organic a fost separat și concentrat *în vid.* Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu 100% diclorometan pentru a furniza produsul brut care a fost purificat în continuare pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 0-4% metanol/diclorometan pe o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-73C

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

La o soluție de 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil din Exemplul I-73B (0,7 g, 2,455 mmol) în diclorometan (7,0 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de diizobutilaluminiu în diclorometan (7,36 ml, 7,36 mmol). Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 30 minute și a fost stinsă cu 20 ml acid citric apos 1 N. Stratul organic a fost separat și concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 0-4% metanol/diclorometan pe o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H-H_2O)^+$.

Exemplul I-73D

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

La o soluție de (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)metanol din Exemplul I-73C (525 mg, 2,042 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă (4 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (163 mg, 4,08 mmol). După 30 minute, s-a adăugat iodometan (0,255 ml, 4,08 mmol) și reacția a fost agitată la 0 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost stins prin adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml) și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat, iar materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M + H\text{-metanol})^+$.

Exemplul I-73E

1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,028 g, 0,039 mmol) și bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,022 g, 0,039 mmol) în tetrahidrofuran (10 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat 2-bromo-1-metoxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropil)benzen din Exemplul I-73D (0,53 g, 1,955 mmol) urmat de o soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (9,09 ml, 3,91 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 3 zile. S-a adăugat acetat de etil și clorură apoasă saturată de amoniu, iar stratul organic a fost spălat cu saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu un acetat de etil în heptan la un gradient de 0-60% pentru o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Exemplul I-73F

Acid 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxilat de metil din Exemplul I-73E (340 mg, 1,171 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2,6 ml), metanol (2,60 ml) și apă (2,60 ml) și apoi tratat cu hidroxid de sodiu (234 mg, 5,85 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 35°C peste noapte. Reacția a fost concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric apos 1 N (aproximativ 6 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-73G

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil) ciclopropancarboxilic din Exemplul I-73F (80 mg, 0,290 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (111 mg, 0,579 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (38,9 mg, 0,318 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (60,3 mg, 0,290 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric 1 N apos și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-74

1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-metoxi-5-(1-(metoximetil)ciclopropil)fenil)ciclopropancarboxilic din Exemplul I-73F (80 mg, 0,290 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (111 mg, 0,579 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (38,9 mg, 0,318 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (64,3 mg, 0,290 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric 1 N apos și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter și filtrat

pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-75

1-(2-metoxichinolin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-75A

Acid 1-(2-metoxichinolin-3-il)ciclopropanecarboxilic

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în procedurile descrise în Exemplul I-3A până la Exemplul I-3D, substituind 3-(bromometil)-2-metoxichinolina cu 3-(bromometil)-5-ciclobutil-2-metoxipiridină.

Exemplul I-75B

1-(2-metoxichinolin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-75A (45 mg, 0,185 mmol), N^1-((etilimino)etilenă)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (57,4 mg, 0,370 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (45,2 mg, 0,370 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (41,1 mg, 0,185 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 2 ore, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute) a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-76

1-(2-metoxichinolin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec de acid 1-(2-metoxichinolin-3-il)ciclopropancarboxilic (Exemplul I-75A, 30 mg, 0,123 mmol) și N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (38,3 mg, 0,247 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (30,1 mg, 0,247 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (25,7 mg, 0,123 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 3 ore, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute), urmată de purificare printr-un cartuș cu gel de siliciu de 4 g a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-77

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-77A

2-bromo-1-izopropoxi-4-metilbenzen

La 2-bromo-4-metilfenol [CAS # 6627-56-0] (2 g, 10,69 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (2,96 g, 21,39 mmoli) la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. S-a adăugat prin picurare 2-iodopropan (2,135 ml, 21,39 mmol) și amestecul s-a agitat la 50 °C peste noapte. La amestecul de reacție s-a adăugat acetat de etil (20 ml). Amestecul a fost filtrat, iar materialul a fost spălat cu acetat de etil (10 ml x 2). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă și saramură, s-au uscat pe $MgSO_4$, s-au filtrat și s-

au concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la un gradient de 0-40% pentru a furniza 2-bromo-1-izopropoxi-4-metilbenzen. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-77B

1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxilat de metil

La exemplul I-77A (2,10 g, 9,17 mmol) în 10 mL de tetrahidrofuran uscat s-a adăugat Q-Phos (pentafenil(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,130 g, 0,183 mmol) și tris(dibenzilideneacetonă)dipaladiu(0) (0,168 g, 0,183 mmol). O soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (45,8 ml, 18,33 mmol) în tetrahidrofuran (0,40 mmol/ml, 46 ml) a fost adăugată printr-o canulă din oțel inoxidabil sub presiune de azot. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 minute. S- au adăugat acetat de etil și soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic a fost spălat cu saramură și a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g, eluând cu acetat de etil în heptan folosind un gradient de 0-50% pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m*/*z* 249 $(M+H)^+$.

Exemplul I-77C

Acid 1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarboxilic

Exemplul I-77B (2,0 g, 8,05 mmol) și hidroxid de litiu (1,93 g, 81 mmol) au fost adăugați la metanol (10 mL) și apă (3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 45°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat la jumătate din volumul său și pH-ul a fost ajustat între 0 ~1 prin adăugarea de HCl apos 2 M. Amestecul a fost extras cu diclorometan (20 ml x 3) și organicele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-77D

1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-ilulfonil)ciclopropancarboxamidă

Un amestec din Exemplul I-77C (100 mg, 0,427 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (133 mg, 0,854 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (104 mg, 0,854 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (89 mg, 0,427 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 3 ore, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în metanol (3 ml) și filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute), urmată de purificarea printr-un cartuș cu gel de siliciu de 4 g, eluând cu metanol în acetat de etil la gradient 0-10% pentru a scăpa de săruri, a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-78

1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Un amestec din Exemplul I-77C (100 mg, 0,427 mmol), N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (133 mg, 0,854 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (104 mg, 0,854 mmol) în diclorometan (2 ml) a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (95 mg, 0,427 mmol). Amestecul a fost agitat la 45°C timp de 2 ore, și a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în metanol (2 ml) și amestecul a fost filtrat. Purificarea prin HPLC cu fază inversă (C18, CH_3CN/H_2O (0,1% acid trifluoracetic), 5-95%, 20 minute), urmată de purificare printr-un cartuș cu gel de siliciu de 4 g, eluând cu metanol în acetat de etil la gradient 0-

10% pentru a scăpa de săruri, a furnizat compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-79

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă**

Exemplul I-79 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-67, înlocuind acidul 1-(2-metoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxilic din Exemplul I-44B cu acid 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-80

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Chinolina-5-sulfonamidă (22,6 mg, 0,11 mmol, 1,2 echiv.) a fost cântărită într-un flacon de 4 ml. Acidul 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropanecarboxilic (Exemplul I-86D, 25 mg, 0,09 mmol, 1,0 echiv.), 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,10 mmol, 1,1 echiv.) și EDC HCl (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă HCl, 34,4 mg, 0,18 mmol, 2,0 echiv.) au fost toate combinate și dizolvate în 0,4 ml diclorometan. Această soluție stoc a fost adăugată la flaconul de 4 ml conținând chinolină-5-sulfonamidă. Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot, iar reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid/metanol. Amestecul a fost purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic8 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-81

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă**

Exemplul I-81 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-67, înlocuind acidul 1-(2,5-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxilic [CAS # 1260676-68-3] cu acidul 1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-82

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,227 mmol) din Exemplul I-89B, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (87 mg, 0,454 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (30,5 mg, 0,250 mmol) în diclorometan anhidru (0,75 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (47,3 mg, 0,227 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric IN apos și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul brut a fost triturat cu metanol (0,75 ml), filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) *δ* ppm 11,51 (bs, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-83

1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,227 mmol) din Exemplul I-89B, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (87 mg, 0,454 mmol) și *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amină (30,5 mg, 0,250 mmol) în diclorometan anhidru (0,75 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (50,5 mg, 0,227 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric IN apos și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute pentru a produce produsul brut. Materialul brut a fost triturat cu metanol (1 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-84

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N* (2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-84A

2-bromo-4-etil-1-metoxibenzen

La o soluție de 1-etil-4-metoxibenzen (2 ml, 14,10 mmol) în acetonitril (30 ml) s-a adăugat 1-bromopirolidin-2,5-dionă (2,76 g, 15,51 mmoli) și reacția a fost agitată sub azot la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat *în vid* și materialul brut a fost preluat în apă (50 ml) și hexani (100 ml). Organicele au fost separate și uscate pe sulfat de magneziu anhidru pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-84B

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

La un balon cu fund rotund de 100 ml sub azot s-a adăugat BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 0,463 g, 0,744 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(O), 0,341 g, 0,372 mmol) și tetrahidrofuran degazat (7,59 ml) și amestecul a fost degazat și a fost agitat sub azot timp de 30 de minute. Apoi s-a adăugat la suspensia catalizată o soluție degazată de 2-bromo-4-etil-1-metoxibenzen (1,497 mL, 9,30 mmol) din Exemplul I-84A și ciclopropancarbonitril (1,345 mL, 13,95 mmol) în ciclopentil metil eter (18,98 mL). La amestec s-a adăugat LiHMDS 1 M (bis(trimetilsilil)amidă de litiu, 27,9 ml, 27,9 mmoli) în tetrahidrofuran lent în 30 de minute la temperatura ambiantă. Reacția a fost încălzită la 80 °C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu acetat de etil (200 mL) și clorură de amoniu apoasă saturată (500 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras din nou de două ori cu 100 ml acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat utilizând un cartuș cu gel de siliciu de 80 g cu un gradient de 5-100% acetat de etil/hexani timp de 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-84C

Acid 1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropancarbonitril (0,681 g, 3,38 mmol) din exemplul I-84B a fost dizolvat în etanol (5 ml). S-a adăugat o soluție de hidroxid de sodiu (1,320 g, 33,0 mmol) în apă (2,500 ml) și amestecul rezultat a fost încălzit la 90 °C timp de 16 ore. Solventul a fost redus în volum și reziduul a fost răcit într-o baie de gheață și acidulat cu HCl apos 6M (6 ml). Precipitatul rezultat a

fost filtrat și spălat cu apă. Materialul brut a fost supus la condițiile de reacție peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-84D

1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (55 mg, 0,250 mmol) din Exemplul I-84C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (96 mg, 0,499 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (30,5 mg, 0,250 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (60 mg, 0,270 mmol). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu 1,0 ml de HCl 1N apos și reacția a fost filtrată printr-un filtru de seringă și diluată cu dimetil sulfoxid și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compoziția din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-85

1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-N-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-85A

Acid 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropanecarboxilic

1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,5 g, 1,754 mmol, Exemplul I-I-73B) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (3 mL), metanol (3 mL) și apă (3 mL) și a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,351 g, 8,77 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 35 °C peste noapte, concentrat *în vid* și stins cu acid citric apos IN (aproximativ 10 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Precipitatul a fost spălat cu apă și hexani și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,2, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-85B

(1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)carbamat de *terț* -butil

La o soluție de acid 1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (100 mg, 0,369 mmol) din Exemplul I-85A, 2-metilpropan-2-ol (0,141 mL, 1,475 mmol) în toluen (1 mL) la temperatura ambiantă sub azot într-un flacon uscat de 20 ml, s-a adăugat trietilamină (0,072 ml, 0,516 mmol) urmată de site moleculare 4Å (0,13 g). Amestecul a fost agitat timp de 5 minute și s-a adăugat difenil fosforazidat (0,087 mL, 0,406 mmol). Amestecul a fost agitat încă 15 minute la temperatura ambiantă și timp de 2 ore la 77 °C. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat pe un cartuș de 12 g cu 0-100% acetat de etil/heptani în 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Exemplul I-85C

(1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamat de *terț*-butil

O suspensie de NaH (25,9 mg, 0,649 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (1,5 ml) a fost răcită la 0 °C. S-a adăugat (1-(3-brom-4-metoxifenil)ciclopropil)carbamat de *terț*-butil din exemplul I-85B (148 mg, 0,432 mmol). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 10 minute, încălzit la temperatura ambiantă și agitat timp de 20 minute. S-a adăugat iodometan (0,035 ml, 0,562 mmol) în picături. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore, stins cu clorură de amoniu apoasă 1 N și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat la sec. Materialul brut a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/heptani în 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Exemplul I-85D

(1-(3-(1-cianociclopropil)-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamat de *terț*-butil

La un balon cu fund rotund de 100 ml sub azot s-a adăugat BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 19,58 mg, 0,031 mmol) și $Pd_2(dba)_3$(tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(O), 14,39 mg, 0,016 mmol) și tetrahidrofuran degazat (321 µl). Amestecul a fost degazat și a fost agitat sub azot timp de 30 de minute. O soluție degazată de (1-(3-bromo-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamat de *terț-butil* (140 mg, 0,393 mmol) din exemplul I-85C și ciclopropancarbonitril (56,8 µl, 0,589 mmol) în ciclopentil metil eter (802 pl) a fost adăugată la suspensia de catalizare. La amestec s-a adăugat apoi 1M LiHMDS (bis(trimetilsilil)amidă de litiu, 1179 pl, 1,179 mmoli) în tetrahidrofuran lent în 20 de minute la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și diluată cu acetat de etil (7 ml) și clorură de amoniu apoasă saturată (16 ml). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras din nou de două ori cu 10 ml de acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/hexani peste 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Exemplul I-85E

Acid 1-(5-(1-((*terț*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclopropil)-2-metoxifenil) ciclopropancarboxilic

(1-(3-(1-cianociclopropil)-4-metoxifenil)ciclopropil)(metil)carbamat de *terț*-butil (75 mg, 0,219 mmol) din exemplul I-85D a fost dizolvat în etanol (0,5 ml). S-a adăugat o soluție de hidroxid de sodiu (85 mg, 2,135 mmol) în apă (0,250 ml) și amestecul rezultat a fost încălzit la 90 °C timp de 5 zile. Solventul a fost redus în volum și reziduul a fost acidulat cu acid citric apos 1 M (2 ml). Precipitatul rezultat a fost extras cu diclorometan. Produsele organice au fost concentrate și purificate pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 20-100% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-}Boc)^+$.

Exemplul I-85F

1-{2-metoxi-5-[1-(metilamino)ciclopropil]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-(1-((*terț*-butoxicarbonil)(metil)amino)ciclopropil)-2-metoxifenil)ciclopropancarboxilic (31 mg, 0,086 mmol) din Exemplul I-85E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3, N^3-dimetilpropane-1,3-diamină (32,9 mg, 0,172 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (11,53 mg, 0,094 mmol) în diclorometan anhidru (0,5 ml) s-a adăugat chinolina-5-sulfonamidă (17,86 mg, 0,086 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric IN apos și stratul

organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute pentru a produce intermediarul Boc. Intermediarul a fost tratat cu 0,2 mL diclorometan și acid trifluoroacetic (0,4 mL, 5,19 mmol) și agitat timp de 1 oră la temperatura ambiantă. Solventul a fost evaporat *în vid,* iar reziduul a fost triturat cu 4 ml dietil eter. Precipitatul rezultat a fost filtrat pentru a furniza compusul din titlu ca sare a acidului trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-86

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

Exemplul I-86A

1-ciclobutil-3,5-dimetoxibenzen

Într-un balon de 250 ml, 1-bromo-3,5-dimetoxibenzen (2 g, 9,21 mmol) [CAS # 20469-65-2] a fost dizolvat în tetrahidrofuran (120 ml) și tratat cu acetat de paladiu(II) (0,207 g , 0,921 mmol) și diciclohexil (2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină (0,378 g, 0,921 mmol), urmată de adăugare prin picurare timp de câteva minute de 0,5 M bromură de ciclobutilzinc(II) (23,96 mL, 11,98 mmol) în tetrahidrofuran prin pâlnie de adăugare la temperatura ambiantă. După 16 ore, amestecul a fost turnat în 80 ml de clorură de amoniu apoasă saturată și extras cu acetat de etil (2 x 100 ml). Organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. MS (ESI+) *m*/*z* 193 $(M+H)^+$.

Exemplul I-86B

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

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, 1-ciclobutil-3,5-dimetoxibenzen (1,7 g, 8,84 mmol) din Exemplul I-86A a fost dizolvat în diclorometan (25 ml) și răcit la 0 °C într-o baie de gheață. La reacție s-a adăugat N-bromosuccinimidă (1,574 g, 8,84 mmol). Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat în 50 ml de bicarbonat de sodiu apos saturat și a fost extras cu diclorometan (2 x 100 ml). Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu (acetat de etil/eter de petrol = 1/10) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H: (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).

Exemplul I-86C

1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil

Compusul din titlu a fost preparat așa cum este descris în Exemplul I-1B, substituind 2-bromo-5-ciclobutil-1,3-dimetoxibenzenul din exemplul I-86B cu 1-bromo-2-metoxibenzen. MS (ESI+) *m*/*z* 291 $(M+H)^+$.

Exemplul I-86D

Acid 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilic

Într-un balon cu fund rotund de 250 ml, 1 (4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilat de metil (3,8 g, 13,09 mmol) din Exemplul I-86C a fost dizolvat în metanol (20 ml) și tetrahidrofuran (40 ml), și s-a adăugat hidroxid de sodiu apos 10 M (42,3 ml, 423 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 70 °C timp de 32 de ore, răcit într-o baie de gheață și acidulat cu clorură de hidrogen apoasă 6 N la pH = 2. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (2 × 100 ml) și extractele organice au fost spălate cu saramură (100 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Reziduul a fost triturat cu *terț*-butil metil eter (20 ml). Materialul a fost filtrat și uscat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H: (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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-86E

La o soluție de acid 1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropancarboxilic (87 mg, 0,315 mmol) din Exemplul I-86D, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (121 mg, 0,630 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (38,5 mg, 0,315 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 1*H*-indol-4-sulfonamidă (61,8 mg , 0,315 mmol). Soluția a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu 0,5 mL de IN HCl apos și substanțele organice brute au fost purificate prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A). Materialul a fost spălat cu acetat de etil, eter și metanol pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-87

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă**

Exemplul I-87

2-bromo-1-izopropoxi-4-metilbenzen

La 2-bromo-4-metilfenol (2 g, 10,69 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 ml) s-a adăugat carbonat de potasiu (2,96 g, 21,39 mmoli) la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat timp de 10 minute și apoi s-a adăugat 2-iodopropan (2,135 mL, 21,39 mmol) prin picurare și amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 16 ore sub agitare. S-a adăugat acetat de etil (20 ml), reacția a fost filtrată și materialul a fost clătit cu acetat de etil (2 x 20 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la un gradient de 0-40% pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-87B

1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

La 2-Bromo-1-izopropoxi-4-metilbenzen (2,10 g, 9,17 mmol) din Exemplul I-87A în 10 ml de tetrahidrofuran uscat s-a adăugat Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,130 g, 0,183 mmol) și tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0) (0,168 g, 0,183 mmol). O soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (45,8 ml, 18,33 mmol) în tetrahidrofuran (0,40 mmol/ml, 46 ml) a fost adăugată printr-o canulă din oțel inoxidabil sub presiune de azot. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 minute. S-au adăugat acetat de etil și clorură apoasă saturată de amoniu. Stratul organic a fost spălat cu saramură și a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g, eluând cu acetat de etil în heptan la un gradient de 0-50% pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m*/*z* 249 $(M+H)^+$.

Exemplul I-87C

Acid 1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarboxilic

Un amestec de metil 1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat (2,0 g, 8,05 mmol) din Exemplul I-87B și hidroxid de litiu (1,929 g, 81 mmol) în metanol (10 ml) și apă (3 ml) au fost agitate la 40 °C timp de 16 ore. Solventul a fost redus la jumătate și a fost ajustat la pH ~ 1 prin adăugarea de HCl apos 6M. Amestecul a fost extras cu diclorometan (20 ml x 3), spălat cu saramură, uscat pe

$MgSO_4$, filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-87D

2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamidă

5-bromo-2-clorochinolină (8 g, 33,0 mmol) a fost dizolvată în 1-metil-2-pirolidinonă (33,0 ml). S-a adăugat dialialină (12,22 ml, 99 mmoli) și soluția rezultată a fost încălzită la 100 °C timp de 30 de ore, adăugând mai multe porțiuni (3 x 8 ml) de alilamină răspândite în acest timp. Reacția a fost redusă în volum, diluată cu apă (100 ml) și extrasă cu metil *terț*-butil eter (3 x 100 ml). Extractele combinate au fost spălate cu apă (50 ml) și saramură (50 ml) și uscate pe sulfat de sodiu. După filtrare, solventul a fost îndepărtat *în vid* și materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu acetat de etil 0-5% în hexani pentru a da *N,N*-diialil-5-bromochinolin-2-amină (10 g, 33,0 mmol). *N,N*-diialil-5-bromochinolin-2-amina a fost dizolvată în tetrahidrofuran (165 ml) și soluția a fost răcită la <-70 °C înainte de adăugarea de *n*-butilitiu (2,5 M în hexan, 14,45 ml, 36,3 mmoli) prin picurare timp de aproximativ 5 minute, menținând o temperatură internă sub -68 °C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 min, la aceeași temperatură și stins prin adăugare de SO_2 (g). Amestecul a fost concentrat *în vid* pentru a furniza 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfinat de litiu (9,71 g, 33,0 mmol). 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfinatul de litiu a fost apoi dizolvat în apă (66,0 ml) și s-au adăugat acetat de sodiu trihidrat (6,29 g, 46,2 mmoli) și acid (aminooxi)sulfonic (5,22 g, 46,2 mmoli) într-o singură porție. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră, s-au adăugat 2 ml de tetrahidrofuran și agitarea s-a continuat timp de încă 30 de minute la temperatura ambiantă. După 90 de minute, reacția a fost filtrată și materialul a fost spălat cu apă și heptani. Materialul brut a fost dizolvat în 300 ml de acetat de etil, spălat cu apă și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 40%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-87E

***N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxamidă**

La o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,213 mmol) din Exemplul I-87C, *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (26,1 mg, 0,213 mmol) și clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (82 mg, 0,427 mmol) în diclorometan (1 ml) s-a adăugat 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamida (78 mg, 0,257 mmoli) din exemplul I-87D. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 ore și stins cu 0,5 ml de HCl apos IN. Produsele organice au fost purificate folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-87F

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă**

N-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-izopropoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxamidă (30 mg, 0,058 mmol) a fost dizolvată în etanol (0,5 ml) și apă (0,5 ml), degazată cu un flux de azot barbotat și tratat cu $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizator Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodiu(I), 2,67 mg, 2,89 µmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C. După 5 ore, solventul a fost redus în volum și reacția a fost filtrată. Precipitatul a fost spălat cu eter pentru a da material brut care a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™

(30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-88

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-88A

1-(4-metoxifenil)ciclobutanol

Soluția de bromură de (4-metoxifenil)magneziu (121 ml, 60,5 mmol) a fost răcită la -78 °C înainte de adăugarea prin picurare de ciclobutanonă (4,76 ml, 63,7 mmol). După ce adăugarea a fost completă, reacția a fost încălzită la temperatura ambiantă și stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată. Amestecul a fost diluat cu metil *terț*-butil eter. Stratul organic a fost spălat cu clorură de amoniu apoasă saturată și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-88B

1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen

La o soluție răcită (baie de gheață) de 1-(4-metoxifenil)ciclobutanol (7,10 g, 39,8 mmol) din Exemplul I-88A în *N,N*-dimetilformamidă (66,4 ml) s-a adăugat hidrură de sodiu (2,390 g, 59,8 mmoli) și reacția a fost agitată la 5 °C timp de o oră. S-a adăugat iodometan (4,96 ml, 80 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 16 ore. S-a adăugat apă și soluția a fost diluată cu metil *terț*-butil eter (400 ml). Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-88C

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

O soluție de 1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen (8 g, 41,6 mmoli) din exemplul I-88B și *N*-bromosuccinimidă (8,15 g, 45,8 mmoli) în acetonitril (41,6 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore. Solventul a fost evaporat *în vid.* Materialul brut a fost triturat cu diclorometan și filtrat. Filtratul a fost purificat prin cromatografie, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-20% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Exemplul I-88D

1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,052 g, 0,074 mmol) și bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,042 g, 0,074 mmol) în tetrahidrofuran (12 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat 2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen (1 g, 3,69 mmol) din exemplul I-88C urmat de o soluție proaspăt preparată de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (16,39 ml, 7,38 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. S-au adăugat diclorometan și clorură de amoniu apoasă saturată. Stratul organic a fost separat, spălat cu saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie

pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-50% într-o perioadă de 15 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,30 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 4H), 1,92 (dtt, J = 11,1, 9,3, 4,9 Hz, 1H), 1,66 (dq, J = 11,1, 8,4 Hz, 1H), 1,60 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 1,12 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 259 (M+H-metanol)$^+$.

Exemplul I-88E

Acid 1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,29 g, 0,999 mmol) din Exemplul I-88D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1,5 ml) și metanol (1,500 ml) și apă (1,500 ml) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,200 g, 4,99 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 35 °C peste noapte și reacția a fost concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric IN (aproximativ 2,5 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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)$^+$.

Exemplul I-88F

1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,217 mmol) din Exemplul I-88E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (83 mg, 0,434 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (29,2 mg, 0,239 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (45,2 mg , 0,217 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric IN apos și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter (3 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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)$^+$.

Exemplul I-89

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă**

Exemplul I-89A

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

La un balon cu fund rotund de 250 ml sub azot s-a adăugat BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil, 1,033 g, 1,658 mmol) și $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(O), 0,759 g, 0,829 mmol) și tetrahidrofuran degazat (16,92 ml). Amestecul a fost degazat și a fost agitat sub azot timp de 30 de minute. S-a adăugat o soluție degazată de 2-bromo-1-etoxi-4-metilbenzen (4,459 g, 20,73 mmol) [CAS # 103260-55-5] și ciclopropancarbonitril (3,00 mL, 31,1 mmol) în ciclopentil metil eter (42,3 mL) la suspensia de catalizare. La acest amestec s-a adăugat 1 M bis(trimetilsilil)amidă de litiu (62,2 ml, 62,2 mmol) în tetrahidrofuran încet în 30 de minute la temperatura ambiantă. Reacția a fost încălzită la 80 °C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și a fost diluată cu metil *terț*-butil eter (200 mL) și clorură de amoniu apoasă saturată (140 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras din nou de două ori cu 250 ml de metil *terț*-butil eter. Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate printr-un dop de gel de siliciu și concentrate sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat utilizând un cartuș cu gel de siliciu de 120 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/hexani timp de 60 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-89B

Acid 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropanecarbonitril (2,865 g, 14,24 mmol) din Exemplul I-89A a fost dizolvat în etanol (10 ml). S-a adăugat o soluție de hidroxid de sodiu (5,392 g, 135 mmol) în apă (5,00 ml) și amestecul rezultat a fost încălzit la 90 °C. După 1 oră, s-a adăugat etanol suplimentar (10 ml) și reacția a continuat să se încălzească la 90 °C timp de 72 de ore. Reacția a fost turnată într-o soluție răcită cu gheață de clorură de hidrogen apos 6 N (23,13 mL, 139 mmol) la pH acid. Precipitatul rezultat a fost filtrat și spălat cu apă pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-89C

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă**

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (0,1 g, 0,454 mmol) din Exemplul I-89B, clorhidrat de *N*^{1}-((etilimino)metilen)-*N,N*-dimetilpropan-1,3-diamină (0,174 g, 0,908 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (0,061 g, 0,499 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-a adăugat 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamida (0,138 g, 0,454 mmol) din exemplul I-87D. După 1 oră, reacția a fost stinsă cu 1 ml de HCl 1N apos și pusă într-un tub extractor apos/organic cu diclorometan. Solventul a fost îndepărtat pentru a da *N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxamidă brută. *N* -((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxamida brută a fost deprotejată prin diluare cu 0,5 ml etanol și 0,5 ml apă, degazând cu azot. și adăugând $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizator Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodiu(I), 3,4 mg, 3,67 µmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 3 ore. S-a adăugat $RhCl(PPh_3)_3$ suplimentar (10 mg) și amestecul a fost agitat la 100 °C timp de încă 3 ore. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A). Materialul a fost triturat cu metanol pentru a furniza compusul din titlu sub formă de sare a acidului trifluoroacetic. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M-H)^-$.

Exemplul 1-90

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-90A

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

La o soluție răcită (baie de gheață/saramură) de 0,5 M bromură de (4-metoxifenil)magneziu (102 mL, 51,0 mmol) în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat oxetan-3-onă (3,061 g, 42,5 mmol) în picături, păstrând temperatura internă sub 0 °C. Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 16 ore. Reacția a fost răcită într-o baie de gheață, stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (100 ml) și diluată cu metil *terț*-butil eter (500 ml). Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Materialul a fost triturat cu dietil eter. Reziduul a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 80 g cu un gradient de 5-50% acetat de etil/hexani timp de 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(2M+Na)^+$.

Exemplul I-90B

3-(4-metoxifenil)oxetan

La o soluție răcită (baie de gheață) de 3-(4-metoxifenil)oxetan-3-ol (1,679 g, 9,32 mmol) din Exemplul I-90A și trietilsilan (1,651 mL, 10,34 mmol) în diclorometan (24 mL) s-a adăugat acid 2,2,2-trifluoroacetic (7,90 ml, 102 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă. După aproximativ 4 ore, reacția a fost stinsă turnând-o încet într-o soluție cu agitare rapidă de bicarbonat de sodiu apos saturat (100 ml) și când barbotarea s-a diminuat (pH ușor bazic), soluția a fost diluată cu metil *terț*-butil eter (500 mL). Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-90C

3-(3-bromo-4-metoxifenil)oxetan

La o soluție de 3-(4-metoxifenil)oxetan (1,45 g, 8,83 mmol) din Exemplul I-90B în acetonitril (25 mL) s-a adăugat 1-bromopirolidină-2,5-dionă (1,729 g, 9,71 mmol) și reacția a fost agitată sub azot la temperatura ambiantă timp de 15 ore. S-a adăugat suplimentar 1-bromopirolidin-2,5-dionă (0,891 g) și s-a continuat agitarea timp de 30 de minute. Solventul a fost îndepărtat *în vid* și materialul brut a fost preluat în apă (50 ml) și hexani (100 ml). Substanțele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 80 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/hexani timp de 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-90D

1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 3-(3-bromo-4-metoxifenil)oxetan (1,100, 4,52 mmol) din Exemplul I-90C în tetrahidrofuran (5 mL) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,052 g, 0,090 mmol) și Q- Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,064 g, 0,090 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute și s-a adăugat 0,4 M în soluție de tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (20,11 ml, 9,05 mmoli) în picături timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 ore la temperatura ambiantă, moment în care a fost stins cu clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml), diluat cu metil *terț-butil eter* (400 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost filtrat și concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 80 g cu 0-50% acetat de etil/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-90E

Acid 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropanecarboxilat de metil (1,141 g, 4,35 mmol) din exemplul I-90D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (3,0 ml), metanol (3,0 ml) și apă (3,0 ml) mL), tratat cu hidroxid de sodiu (1,218 g, 30,4 mmol) și agitat la 70 °C timp de 3 ore. Reacția a fost redusă în volum, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu HCl apos concentrat (aproximativ 2,5 ml) până când pH-ul a fost acid. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-90F

1-[2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-metoxi-5-(oxetan-3-il)fenil)ciclopropancarboxilic (53 mg, 0,213 mmol) din Exemplul I-90E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (82 mg, 0,427 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (28,7 mg, 0,235 mmol) în diclorometan anhidru (1 mL) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (50 mg, 0,240 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,5 ml de HCl apos IN și reacția a fost introdusă într-un tub extractor apos/organic cu diclorometan. Stratul organic a fost concentrat și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-91

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

Exemplul I-91A

1-(2-bromofenil)propan-2-onă oximă

O soluție de 2-bromfenilacetonă (5,00 g, 23,47 mmol), clorhidrat de hidroxilamină (1,680 g, 24,17 mmol) și acetat de sodiu (1,981 g, 24,15 mmol) în metanol (160 ml) și apă (8 ml) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Solventul a fost îndepărtat *în vid* și materialul brut a fost adăugat la 500 ml de *terț-butil* eter metilic și spălat cu câte 50 ml apă, bicarbonat de sodiu apos saturat și saramură. Produsele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. MS (ESI+) *m/z* 228, 230 Br dublet $(M+H)^+$.

Exemplul I-91B

2-(2-bromfenil)-3-metil-*2H*-azirină

La o soluție de 1-(2-bromofenil)propan-2-onă oximă (5,17 g, 22,67 mmol) din exemplul I-91A și *N*-etil-*N*-izopropilpropan-2-amină (7,92 ml, 45,3 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (227 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat prin picurare o soluție de clorură de metansulfonil (3,53 ml, 45,3 mmoli) în 20 ml de tetrahidrofuran anhidru prin canulă. După agitare la temperatura ambiantă timp de 1 oră, s-a adăugat prin picurare 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-enă (13,67 mL, 91 mmol). Agitarea s-a continuat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost trecut printr-un tampon de gel de siliciu, concentrat *în vid* și purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 120 g cu 10% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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* $(M+H)^+$.

Exemplul I-91C

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

O soluție de 2-(2-bromofenil)-3-metil-*2H*-azirină (1,73 g, 8,24 mmol) din Exemplul I-91B în o-xilen (27,5 ml) a fost încălzită la 170 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 80 g cu 0-100% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-91D

2-metil-1*H*-indol-4-sulfonamidă

O soluție de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol (0,978 g, 4,66 mmol) din Exemplul I-91C, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octan-1,4-diiu-1,4-disulfinat (0,671 g, 2,79 mmol), $PdCl_2(AmPhos)_2$ (bis(di-*terț*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfină)dicloropaladiu(II), 0,165 g, 0,233 mmol) în 2-propanol (23,28 ml) și *N*-etil-*N*-izopropilpropan-2-amină (2,439 mL, 13,97 mmol) a fost stropită cu azot și încălzită la 75 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și filtrat pentru a da 1-(*terț*-butoxicarbonil)-1*H*-indazol-4-sulfinat brut. La soluție s-au adăugat 40 ml de apă, urmată de acetat de sodiu (0,458 g, 5,59 mmol) și acid (aminooxi)sulfonic (0,632 g, 5,59 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 72 ore. S-au adăugat acetat de sodiu suplimentar (0,458 g, 5,59 mmol) și acid (aminooxi)sulfonic (0,632 g, 5,59 mmol). După 4 ore, s-a adăugat baza Hunig (2 ml) pentru a face amestecul de reacție mai bazic și s-a adăugat acid (aminooxi)sulfonic suplimentar (0,632 g, 5,59 mmol). O oră mai târziu, solventul a fost redus în volum și amestecul a fost extras cu 2 x 200 ml acetat de etil. Organicele combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și solventul îndepărtat *în vid.* Materialul brut a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un sistem de solvenți acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) δ ppm 11,32 (s, 1H), 7,45 (dd, *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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-91E

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

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,272 mmol) din Exemplul I-89B, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (104 mg, 0,545 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (36,6 mg, 0,300 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metil-1*H*-indol-4-sulfonamida (57,3 mg, 0,272 mmol) din exemplul I-91D. Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 15 ore și stinsă cu 0,5 ml de HCl apos IN. Materialul brut a fost purificat utilizând un cartuș cu gel de siliciu de 12g cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan și produsul rezultat a fost triturat cu metanol pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-92

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamidă**

La o soluție de acid 1-(5-izobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxilic (33 mg, 0,124 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3-N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (47,7 mg, 0,249 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (24 mg, 0,196 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamida (47 mg 0,155 mmol) din exemplul I-87D. Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de soluție apoasă IN HCl și purificată folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 5- 100% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza *N*-((2-(dialilamino)chinoln-5-il)sulfonil)-1-(5-izobutoxi-2-metoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxamidă. *N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-izobutoxi-2-metoxipiridin-4-il)ciclopropancarboxamida a fost dizolvată în etanol (0,5 ml) și apă (0,5 ml), degazată cu un flux de azot barbotat și tratată cu $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizator Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodiu(I), 3,2 mg, 3,46 µmol). Reacția a fost agitată la 100 °C. După 4 ore, s-a adăugat $RhCl(PPh_3)_3$ (1 mg) și s-a continuat agitarea cu încălzire peste noapte. Reacția a fost răcită și precipitatul rezultat a fost triturat cu eter. Precipitatul a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50

ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-93

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

Exemplul I-93A

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

La 2-bromo-4-metilfenol (1,3 mL, 10,63 mmol) în *N,N*- dimetilformamidă (10 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (2,94 g, 21,25 mmol) la temperatura ambiantă. Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute înainte de a adăuga 3-bromooxetan (2,91 g, 21,25 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 72 ore cu agitare. S-a adăugat acetat de etil (100 ml) și reacția a fost filtrată. Materialul a fost spălat cu acetat de etil (50 ml) de două ori. Straturile organice combinate au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 80 g, eluând cu acetat de etil în heptan la un gradient de 0-40% pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-93B

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

La o soluție de 3-(2-bromo-4-metilfenoxi)oxetan (1,724 g, 7,09 mmol) din exemplul I-93A în tetrahidrofuran (6 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,082 g, 0,142 mmoli) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,101 g, 0,142 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi s-a adăugat prin picurare o soluție 0,54M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (26,3 ml, 14,18 mmol) peste 5 minute. Reacția a fost agitată timp de 3 ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml), diluată cu metil *terț-butil eter* (400 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost filtrat și concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 80 g cu 0-50% acetat de etil/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-93C

Acid 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (1,84 g, 7,01 mmol) din exemplul I-93B a fost dizolvat în tetrahidrofuran (5 ml) și metanol (5 ml) și apă (5 mL). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (1,922 g, 48,1 mmol) și agitat la 50 °C timp de 16 ore. Reacția a fost redusă în volum, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu HCl apos concentrat (~ 4 ml, diluat cu gheață) până când pH-ul a fost acid. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-93D

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

La o soluție de acid 1-(5-metil-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,266 mmol) din Exemplul I-93C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (114 mg, 0,595 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (33 mg, 0,270 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (55,4 mg, 0,266 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 15 ore și a fost stinsă cu 0,3 ml de HCl apos IN. Materialul brut a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan și produsul rezultat a fost triturat cu eter apoi metanol pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-94

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

Exemplul 1-94 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-26, substituind acidul 1-(5-etil-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropan-1-carboxilic cu Exemplul I-26B. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-95

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-95A

(*R*)-2-bromo-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-4-metilbenzen

Într-un balon de 100 mL s-a adăugat 2-bromo-4-metilfenol (0,897 g, 4,60 mmol) și trifenilfosfină (1,932 g, 7,37 mmol) în tetrahidrofuran (23,02 mL). Amestecul a fost agitat scurt la temperatura ambiantă, sub azot, și s-a adăugat DIAD (azodicarboxilat de diizopropil, 1,433 mL, 7,37 mmol) la amestec. Amestecul a fost agitat scurt sub azot la temperatura ambiantă. (*S*)-1-Metoxipropan-2-ol (0,415 g, 4,60 mmol) a fost adăugat prin picurare la soluție. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 de ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 30%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-95B

1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de (*R*)-metil

La o soluție de (*R*)-2-bromo-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-4-metilbenzen (0,350 g, 1,351 mmol) din Exemplul I-95A în tetrahidrofuran (4 ml) s-au adăugat bis(dibenzilideneacetonă)paladiu (0,016 g, 0,027 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,019 g, 0,027 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi s-a adăugat prin picurare o soluție de 0,54 M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (5,00 ml, 2,70 mmol) peste 5 minute. Reacția a fost agitată timp de 5 ore la temperatura ambiantă și s-au adăugat 3 ml de reactiv suplimentar ZnBr și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (25 ml), diluată cu metil *terț-butil* eter (200 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și

concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu 0-50% acetat de etil/hexani peste 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-95C

Acid (*R*)-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic

(*R*)-metil1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat (0,251 g, 0,902 mmol) din exemplul I-95B a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1 ml), metanol (1 ml) și apă (1 ml). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,185 g, 4,63 mmol) și agitat la 70 °C timp de 45 de minute. Reacția a fost redusă în volum, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu HCl apos concentrat (aproximativ 4 ml, diluat cu gheață) până când pH-ul a fost acid. Materialul rezultat a fost agitat puternic și apa a fost decantată. Materialul a fost spălat cu apă și azeotropat cu toluen pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-95D

1-(2-{[(2R)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (*R*)-1-(2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (59 mg, 0,223 mmol) din exemplul I-95C, clorhidrat de *N*^{1}-((etilimino)metilen)-*N,N*-dimetilpropan-1,3-diamină (96 mg, 0,501 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (28 mg, 0,229 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (46,5 mg, 0,223 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore și a fost stinsă cu 0,3 ml de HCl apos IN. Materialul brut a fost purificat utilizând un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan și produsul rezultat a fost triturat cu eter apoi o cantitate mică de metanol pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-96

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

Exemplul I-96A

***N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-izobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamidă**

La o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxilic (35 mg, 0,140 mmol), clorhidrat de *N*^{1}-((etilimino)metilen)-*N*^{3},*N*^{3}-dimetilpropan-1,3-diamină (65 mg, 0,339 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (20 mg, 0,164 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamida (52 mg 0,171 mmoli) din exemplul I-87D. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,3 mL de IN HCl apos și purificată folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 5-100% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. MS (APCI+) *m/z* 535 $(M+H)^+$.

Exemplul I-96B

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

O soluție de etanol (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost degazată prin barbotare cu azot timp de 15 minute. Amestecul a fost adăugat la un amestec de *N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(2-izobutoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamidă (73 mg, 0,137 mmol) din Exemplul I-96A și $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizator Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodiu(I), 4,3 mg, 4,65 µmol) sub azot. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 4 ore. Reacția a fost răcită și filtrată și materialul rezultat a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-97

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

La o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxilic (35 mg, 0,149 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (65 mg, 0,339 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (25 mg, 0,205 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamida (47 mg 0,155 mmol) din exemplul I-87D. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,3 ml de soluție apoasă de IN HCl și a fost purificată folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 5-100% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza *N*-((2-(dialilamino)chinolin-5)-il)sulfonil)-1-(2-izopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamidă. *N*-((2-(dialilamino) chinolin-5-il) sulfonil)-1-(2-izopropoxi-5-metilpiridin-3-il)ciclopropancarboxamida a fost combinată cu $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizatorul Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodiu(I), 3,2 mg, 3,46 µmol) într-o soluție degazată de etanol (0,5 ml) și apă (0,5 ml) sub azot. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 4 ore. Reacția a fost răcită și filtrată și materialul rezultat a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-98

***N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă**

La o soluție de acid 1-(5-etil-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilic (35 mg, 0,133 mmol), clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (58 mg, 0,303 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (25 mg, 0,205 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-(dialilamino)chinolin-5-sulfonamida (46 mg 0,152 mmol) din Exemplul I-87D. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 mL de IN HCl apos și purificată folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 5-100% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza *N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-etil-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxamidă. *N*-((2-(dialilamino)chinolin-5-il)sulfonil)-1-(5-etil-2-

izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxamida a fost combinată cu $RhCl(PPh_3)_3$ (catalizatorul Wilkinson, cloridotris(trifenilfosfan)rodiu(I), 3,2 mg, 3,46 μmol) într-o soluție degazată de etanol (0,5 ml) și apă (0,5 ml) sub azot. Reacția a fost încălzită la 100 °C timp de 4 ore. Reacția a fost răcită și filtrată și materialul rezultat a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 (dd, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-99

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,205 mmol) din Exemplul I-103E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (79 mg, 0,410 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (27,6 mg, 0,226 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolină-5 sulfonamidă (42,7 mg, 0,205 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 10 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul brut a fost triturat cu metanol (0,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) ppm δ 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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-100

1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-100A

2-bromo-4-cloro-1-(difluormetoxi)benzen

2-Bromo-4-clorofenol (3,82 g, 18,4 mmol) a fost dizolvat în acetonitril (92 ml). Suspensia rezultată a fost răcită la <-25 ° C într-o baie de gheață uscată cu acetonă și s-a adăugat dietil (bromodifluorometil)fosfonat (4,91 mL, 27,6 mmol), urmat de adăugarea prin picurare de hidroxid de potasiu (20,66 g, 368 mmol) la astfel de o rată în care temperatura a fost menținută sub -15 °C. După completarea adăugării (<5 minute), reacția a fost agitată timp de încă 15 minute și încălzită la temperatura ambiantă. Reacția a fost diluată cu metil *terț*-butil eter, spălată de trei ori cu apă, o dată cu saramură și concentrată. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-10% acetat de etil/heptani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. ^{1} H RMN (500 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-100B

1-(5-cloro-2-(difluormetoxi)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 2-bromo-4-cloro-1-(difluormetoxi)benzen (0,887 g, 3,45 mmol) din Exemplul I-100A în tetrahidrofuran (10 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,040 g, 0,069 mmoli) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,049 g, 0,069 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute și s-a adăugat prin picurare o soluție de 0,54 M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,76 ml, 6,89 mmol) peste 5 minute. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 de ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost

stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (25 mL), diluată cu metil *terț*-butil eter (200 mL) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid* pentru a da un material brut care a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu 0-50% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza titlul compus. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-100C

1-(2-(difluormetoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

O soluție de 1-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (260 mg, 0,940 mmol) din Exemplul I-100B și PEPPSI IPentCl (17 mg, 0,020 mmol) în tetrahidrofuran (1 ml) a fost purjată cu azot timp de 5 minute. S-a adăugat prin picurare dimetilzinc (1,880 mL, 1,880 mmol), 1 M în tetrahidrofuran. După 30 de minute, s-a adăugat o soluție suplimentară de dimetilzinc (1 ml, 1 mmol). Reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Reacția a fost încălzită la 50 °C. După 4 ore, reacția a fost răcită, stinsă cu 15 ml de clorură de amoniu apoasă saturată și diluată cu 150 ml de metil *terț*-butil eter. Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate *în vid.* Materialul brut a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 5-50% acetat de etil/hexani peste 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-100D

1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-(difluormetoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (58 mg, 0,239 mmol) din Exemplul I-100C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (92 mg, 0,479 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (29,3 mg, 0,239 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolină-5-sulfonamidă (70 mg, 0,336 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,3 mL de HCl apos 1 N și extrasă cu diclorometan (3 x 1 mL). Extractele au fost concentrate și materialul brut a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-101

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-101A

2-(4-etoxifenil)-2-metilpropanoat de metil

O soluție de bromură de (1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)zinc(II) proaspăt preparată (146 mL, 21,93 mmol) a fost realizată prin tratarea unei suspensii de zinc (5,42 g, 83 mmol) în tetrahidrofuran (153 ml) cu brom (0,569 ml, 11,05 mmol) și tratarea soluției la temperatura ambiantă cu adăugare prin picurare de 2-bromo-2-metilpropanoat de metil (10,0 g, 55,2 mmoli) cu agitare la temperatura ambiantă timp de 2 ore. 1-Bromo-4-etoxibenzen (2,132 mL, 14,62 mmol) a fost dizolvat în tetrahidrofuran (58,5 mL) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,208 g, 0,292 mmoli) și s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,168 g, 0,292 mmoli). Soluția de bromură de (1-metoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)zinc(II) proaspăt preparată (146 ml, 21,93 mmol) a

fost adăugată prin picurare menținând o ușoară exotermă de ~ 3 °C. Reacția a fost agitată timp de 60 de minute la temperatura ambiantă, stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (0,5 ml) și diluată cu metil *terț*-butil eter. Stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost încărcat direct pe o coloană de gel de siliciu de 120 g și a fost eluat cu 0-20% acetat de etil/ heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-101B

2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropanoat de metil

O soluție de 2-(4-etoxifenil)-2-metilpropanoat de metil (1,35 g, 6,07 mmol) din exemplul I-101A în acetonitril (20,24 mL) a fost tratată cu *N*-bromosuccinimidă (1,135 g, 6,38 mmol) și agitată la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Reacția a fost diluată cu 200 ml de metil *terț*-butil eter și stinsă cu 100 ml de soluție apoasă 5% de NaOH. Stratul organic a fost separat, spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, concentrat la ~ 20 ml și filtrat din nou. Filtratul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 30%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-101C

2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

La o soluție răcită (<5 ° C) de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropanoat de metil (1,25 g, 4,15 mmol) din exemplul I-101B în tetrahidrofuran (8,30 ml) s-a adăugat o soluție de hidrură de litiu aluminiu 1 M (2,91 ml, 2,91 mmol) în tetrahidrofuran peste 10 minute, menținând o temperatură internă <10 °C. După 1 oră, și reacția a fost stinsă prin adăugarea a 1,5 mL de acetonă, diluată cu acetat de etil și agitată cu 50 mL de sare apoasă saturată Rochelle până când au fost prezente două straturi limpezi. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil și extractele combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-101D

2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzen

La o soluție răcită (baie de gheață) de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (1,1 g, 4,03 mmol) din exemplul I-101C în tetrahidrofuran (8,05 ml) s-a adăugat hidrură de sodiu (0,242 g, 6,04 mmol) și reacția a fost agitată la 5 °C timp de o oră. S-a adăugat iodometan (0,501 ml, 8,05 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și s-a agitat timp de 16 ore. S-a adăugat apă încet pentru a stinge reacția și soluția s-a diluat cu metil *terț*-butil eter (30 ml). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 20%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-101E

1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzen (0,80 g, 2,79 mmol) din Exemplul I-101D în tetrahidrofuran (4 ml) s-au adăugat bis(dibenzilideneacetonă)paladiu (0,032 g, 0,056 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,040 g, 0,056 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 10 minute. O soluție de tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,45 M, 12,38 mL, 5,57 mmol) a fost adăugată prin picurare timp de 5 minute și temperatura a crescut încet de la 19-23 °C. Reacția a fost agitată

timp de 3 ore la temperatura ambiantă și s-a adăugat suplimentar bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12,38 ml, 5,57 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml) și diluată cu metil *terț*-butil (400 ml). Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și filtrate. Solventul a fost îndepărtat *sub vid* și materialul brut a fost purificat, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 0-50% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-101F

Acid 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,843 g, 2,75 mmol) din Exemplul I-101E a fost dizolvat în tetrahidrofuran (4 ml), metanol (4) mL) și apă (4 mL). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,569 g, 14,23 mmol) și agitat la 50 °C timp de 15 ore. Reacția a fost concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric apos 2N (aproximativ 8 ml) până la pH ~ 5. Emulsia rezultată a fost agitată energic, stratul apos a fost îndepărtat și stratul organic a fost spălat cu apă (2 x 0,3 ml). Amestecul a fost uscat prin azeotrop cu toluen pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-101G

1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic (72 mg, 0,246 mmol) din Exemplul I-101F, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (94 mg, 0,493 mmoli) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (30,1 mg, 0,246 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (56 mg, 0,269 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de acid citric 2N apos și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-102

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-102A

1-(4-etoxifenil)ciclobutanol

La o soluție răcită (baie de gheață/NaCl) de 1M bromură de (4-etoxifenil)magneziu (50 ml, 50,0 mmoli) s-a adăugat ciclobutanonă (3,25 g, 45,5 mmoli) prin picurare, menținând temperatura internă sub 0 °C. Reacția a fost lăsată să se încălzească încet la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 5 ore. Reacția a fost răcită într-o baie de gheață și a fost stinsă cu clorură apoasă saturată de amoniu (100 ml) și diluată cu metil *terț*-butil eter (200 ml). Stratul organic a fost separat, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 20%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-102B

1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen

La o soluție răcită (baie de gheață) de 1-(4-etoxifenil)ciclobutanol (8,74 g, 45,5 mmol) din Exemplul I-102A în tetrahidrofuran (91 mL) s-a adăugat hidrură de sodiu (3,09 g, 77 mmol) și reacția a fost agitată la 5 °C timp de o oră. S-a adăugat iodometan (6,23 ml, 100 mmol) și reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura ambiantă și s-a agitat timp de 18 ore. S-a adăugat apă încet pentru a stinge reacția și soluția s-a diluat cu metil *terț*-butil eter (300 ml). Stratul organic a fost separat și uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 20%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-102C

2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen

O soluție de 1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen (0,47 g, 2,278 mmol) din exemplul I-102B în acetonitril (7,59 mL) a fost tratată cu NBS (*N*-bromosuccinimidă, 0,426 g, 2,392 mmol), agitată la temperatura ambiantă timp de 18 ore și încălzit la 40 °C timp de 3 ore. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu 20 ml de metil *terț*-butil eter și stinsă cu 10 ml de NaOH apos 5%. Stratul organic a fost spălat cu bicarbonat de sodiu apos saturat și saramură, uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, concentrat la ~ 20 ml și filtrat din nou. Filtratul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu acetat de etil în heptani (0 până la 30%) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-102D

1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 2-bromo-1-etoxi-4-(1-metoxiciclobutil)benzen (230 mg, 0,807 mmol) din Exemplul I-102C în tetrahidrofuran (2 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (9,28 mg, 0,016 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (11,46 mg, 0,016 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 10 minute. O soluție de tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,45 M, 4 mL, 1,800 mmol) a fost adăugată prin picurare timp de 5 minute și temperatura a crescut încet de la 19-23 °C. Reacția a fost agitată timp de 4 ore la temperatura ambiantă. S-a adăugat bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) suplimentară (2 ml, 0,90 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 72 de ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (15 ml) și diluată cu metil *terț*-butil eter (100 ml). Organicele au fost separate, spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și filtrate. Solventul a fost îndepărtat *în vid* și materialul brut a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu 0-50% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-102E

Acid 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropanecarboxilic

1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,160 g, 0,526 mmol) din Exemplul I-102D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1 mL), metanol (1 mL) și apă (1 mL) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,122 g, 3,05 mmol) și agitat la 70 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu acid citric apos 2N (aproximativ 1,5 ml)

până la pH ~ 5. Apa a fost îndepărtată prin filtrare și materialul a fost spălat cu apă și uscat sub un flux de azot pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-102F

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilic (72 mg, 0,248 mmol) din Exemplul I-102E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (95 mg, 0,496 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (30,3 mg, 0,248 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (55 mg, 0,264 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de acid citric apos 2N și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 minute. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. ^{1} H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-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, 7,5Hz, 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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-103

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-103A

1-(3-bromo-4-etoxifenil)etanonă

La o soluție de 1-(4-etoxifenil)etanonă (10 g, 60,9 mmol) în metanol (70 ml) și apă (7 ml) s-a adăugat dibromină (3,28 ml, 63,9 mmoli) prin picurare și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat și reacția a fost diluată cu apă (20 ml) și extrasă cu diclorometan. Stratul organic a fost concentrat *în vid.* Amestecul a fost purificat pe cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 100% diclorometan pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-103B

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

La o soluție de bromură de metilmagneziu în dietil eter (2,98 mL, 8,93 mmol) și tetrahidrofuran (3 mL) la -30 °C s-a adăugat prin picurare 1-(3-bromo-4-etoxifenil)etanonă (1,55 g, 6,38 mmol) din Exemplul I-103A în diclorometan (6 ml). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 90 de minute la -15 °C și 1 oră la -5 °C. Amestecul a fost stins cu acid acetic (0,548 ml, 9,56 mmol), diluat cu 30 ml de apă și extras cu diclorometan. Solventul a fost evaporat *în vid* și reziduul rezultat a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g eluând cu un gradient 0-100% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H-H_2O)^+$.

Exemplul I-103C

2-bromo-1-etoxi-4-(2-etoxipropan-2-il)benzen

La o soluție de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)propan-2-ol (400 mg, 1,544 mmol) din exemplul I-103B în *N,N*-dimetilformamidă (3 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (154 mg, 3,86 mmol).

După 30 minute, s-a adăugat iodoetan (481 mg, 3,09 mmol) și reacția a fost agitată la 20 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost stins prin adăugarea de clorură de amoniu apoasă saturată (80 ml) și extras cu diclorometan. Materialul brut a fost purificat pe cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-60% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H-CH_3CH_2OH)^+$.

Exemplul I-103D

1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,015 g, 0,027 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen, 0,019 g, 0,027 mmol) în tetrahidrofuran (8 ml) s-a adăugat 2-bromo-1-etoxi-4-(2-etoxipropan-2-il)benzen (0,385 g, 1,341 mmoli) din exemplul I-103C în 1 ml de tetrahidrofuran urmat de o soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (5,96 ml, 2,68 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 3 ore, s-a adăugat un alt echivalent de reactiv Zn (3 ml) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. S-a adăugat un alt reactiv de Zn echivalent (3 ml) și reacția a fost agitată în total 4 zile la temperatura ambiantă. Reacția a fost încălzită la 50 °C timp de 16 ore și încălzită la 70 °C timp de 3 ore. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și a fost diluată cu acetat de etil și clorură de amoniu apoasă saturată. Stratul organic a fost separat și spălat cu saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptani la gradient 0-100% pe o perioadă de 12 minute pentru a furniza produsul brut. Materialul brut a fost recromatografiat pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu diclorometan 100% timp de 7 minute urmat de acetat de etil 100% timp de 2 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H-CH_3CH_2OH)^+$.

Exemplul I-103E

Acid 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,295 g, 0,963 mmol) din Exemplul I-103D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1,5 ml), metanol (1,500 ml) și apă (1,500 mL). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,193 g, 4,81 mmol, agitat la 35 °C timp de 16 ore, concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu acid citric apos IN (aproximativ 2,5 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și filtrată. Precipitatul a fost spălat cu apă și uscat într-un cuptor sub vid peste noapte pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-103F

1-[2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,171 mmol) din Exemplul I-103E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (65,6 mg, 0,342 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (20,89 mg, 0,171 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (40 mg, 0,180 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu acid citric 2N apos (0,2 ml) și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute pentru a furniza material brut. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-104

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-104A

2-bromo-1-etoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benzen

La o soluție de 2-(3-bromo-4-etoxifenil)propan-2-ol (400 mg, 1,544 mmol) Exemplul I-103B în *N,N*-dimetilformamidă (3 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (123 mg, 3,09 mmol), 60% din greutate în ulei mineral. După 30 minute, s-a adăugat iodometan (0,193 ml, 3,09 mmol) și reacția a fost agitată la 20 °C timp de 6 ore. Amestecul a fost stins prin adăugarea de clorură apoasă saturată de amoniu (70 ml) și extras cu diclorometan. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-60% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Exemplul I-104B

1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,016 g, 0,028 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,020 g, 0,028 mmol) în tetrahidrofuran (8 ml) la temperatura ambiantă s-a adăugat 2-bromo-1-etoxi-4-(2-metoxipropan-2-il)benzen (0,385 g, 1,409 mmoli) din Exemplul I-104A în 1 ml de tetrahidrofuran urmată de o soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (6,26 mL, 2,82 mmol). După 3 ore, s-a adăugat reactiv de Zn suplimentar (3 ml), reacția s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore, s-a adăugat reactiv de Zn suplimentar (3 ml) și reacția s-a agitat în total 4 zile la temperatura ambiantă și s-a încălzit la 50 °C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și diluat cu acetat de etil și clorură de amoniu saturată apoasă. Stratul organic a fost spălat cu saramură și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-100% pe o perioadă de 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H\text{-metanol})^+$.

Exemplul I-104C

Acid 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,345 g, 1,180 mmol) din Exemplul I-104B a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1,5 ml), metanol (1,500 ml) și apă (1,500 ml) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,236 g, 5,90 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 35 °C timp de 16 ore, concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu acid citric apos IN (aproximativ 3 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și stratul apos a fost decantat. Materialul brut a fost spălat cu apă și decantat. Materialul a fost spălat cu apă și uscat prin azeotropare cu toluen (3 x 2 ml) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-104D

1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,180 mmol) din Exemplul I-104C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (68,9 mg, 0,359 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (21,95 mg, 0,,180 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (40 mg, 0,180 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 mL de acid citric apos 2N și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute pentru a furniza compusul brut din titlu. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-105

1-[2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil)ciclopropancarboxilic (55 mg, 0,189 mmol) din Exemplul I-102E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (72,6 mg, 0,379 mmol) și *N,N* -dimetilpiridin-4-amină (23,14 mg, 0,189 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolină-5-sulfonamidă (40 mg, 0,180 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu 0,2 ml de acid citric 2N apos și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute pentru a da produsul, care a fost triturat cu dietil eter și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-106

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

Exemplul I-93C (49,2 mg, 0,20 mmol, 1,1 echiv.) a fost cântărit într-un flacon de 4 ml. S-a adăugat 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă HCl (68,4 mg, 0,36 mmol, 2,0 echiv.) și 4-dimetilaminopiridină (24,2 mg, 0,20 mmol, 1,1 echiv.) în diclorometan (0,4 ml) la flaconul conținând acid carboxilic. S-a adăugat o suspensie de 2-metilchinolin-5-sulfonamidă în diclorometan (0,8 ml) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub un flux de azot, iar reziduul a fost dizolvat în dimetil sulfoxid/metanol. Amestecul a fost purificat prin metoda preparativă HPLC/MS cu fază inversă cu acid trifluoroacetic6 pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-107

1-(2-{[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul 1-107 a fost preparat așa cum este descris în Exemplul 1-106, înlocuind exemplul I-95C cu exemplul I-93C. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-108

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-108A

6-izobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amină

5-Bromo-2-izobutoxipiridina (0,507 g, 2,203 mmol) [CAS # 1251385-87-1] a fost combinată cu o soluție de dimetilamină (3,65 g, 32,4 mmol) 40% din greutate în apă și amestecul a fost degazat cu un flux de azot timp de cinci minute. S-au adăugat 3 capsule catalizatoare HPMC (fiecare conținând 1,2 mg alil paladiu, 4,5 mg cBRIDP (di-*terț*-butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfină) și 110 mg terț-butoxid de potasiu) și reacția a fost încălzită la 50 °C timp de 3 ore. Reacția a fost încălzită la 50 °C timp de 24 de ore și s-au adăugat 40% dimetilamină apoasă (3,65 g, 32,4 mmol) și încă 2 capsule catalizatoare HPMC. Amestecul s-a încălzit la 50°C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită și preluată în acetat de etil și saramură. Organicele au fost separate și solventul îndepărtat *în vid.* Reziduul a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-108B

2-bromo-6-izobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amină

6-izobutoxi- *N, N* -dimetilpiridin-3-amina (0,152 g, 0,782 mmol) din Exemplul I-108A a fost combinată cu 1-bromopirolidin-2,5-dionă (0,167 g, 0,939 mmol) în acetonitril (2 ml) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Solventul a fost redus în volum și reacția a fost stinsă cu apă (20 ml) și extrasă cu metil *terț*-butil eter (100 ml). Organicele au fost separate și solventul îndepărtat *în vid.* Reziduul a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 (t, J = 6,7 Hz, 6H).

Exemplul I-108C

1-(3-(dimetilamino)-6-izobutoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 2-bromo-6-izobutoxi-*N,N*-dimetilpiridin-3-amină (62 mg, 0,227 mmol) din Exemplul I-108B în tetrahidrofuran (6 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (2,61 mg, 4,54 µmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (3,23 mg, 4,54 µmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 10 minute și s-a adăugat în picătură o soluție de 0,45 M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (0,926 ml, 0,454 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 de ore la temperatura ambiantă. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (1 ml) și substanțele organice au fost separate și materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu 0-50% acetat de etil/hexani peste 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-108D

Acid 1-(3-(dimetilamino)-6-izobutoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxilic

La o soluție de 1-(3-(dimetilamino)-6-izobutoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxilat de metil (53 mg, 0,181 mmol) din exemplul I-108C în tetrahidrofuran (0,5 ml), metanol (0,5 ml) și apă (0,5 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu (43 mg, 1,075 mmol). Reacția a fost încălzită la 50 °C timp de 16 ore. Solventul a fost redus sub un flux de azot și reacția a fost stinsă cu 0,55 ml de acid citric apos 2 N. Stratul apos a fost îndepărtat prin pipetă și materialul rezultat a fost spălat cu apă (2 x 1 ml) și uscat sub vid pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-108E

1-[3-(dimetilamino)-6-(2-metilpropoxi)piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(3-(dimetilamino)-6-izobutoxipiridin-2-il)ciclopropancarboxilic (48 mg, 0,172 mmol) din Exemplul I-108D, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (66,1 mg, 0,345 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (21,07 mg, 0,172 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolină-5-sulfonamidă (35,9 mg, 0,172 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 mL de acid citric apos 2 N și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 minute. Materialul brut a fost triturat cu metanol și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid) 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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-109

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-109A

3-bromo-2-izobutoxipiridină

3-bromo-2-fluoropiridină (1,06 g, 6,02 mmol) și 2-metilpropan-1-ol (0,577 mL, 6,25 mmol) au fost combinate și o soluție 1M de 2-metilpropan-2-olat de potasiu (7,23 mL, 7,23 mmol) în tetrahidrofuran a fost adăugată, prin picurare, iar temperatura a crescut de la 20-35 °C. Reacția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și a fost agitată timp de 1 oră. Amestecul a fost stins cu apă (50 ml) și extras cu metil *terț*-butil eter (500 ml). Produsele organice au fost spălate cu saramură (50 ml), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost cromatografiat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 5-100% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-109B

1-(2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 3-bromo-2-izobutoxipiridină (1,287 g, 5,59 mmol) din Exemplul I-109A în tetrahidrofuran (6 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,064 g, 0,112 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,080 g, 0,112 mmol). Azotul a fost barbotat prin

soluție timp de aproximativ 10 minute. O soluție de 0,45 M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (12 mL, 5,88 mmol) a fost adăugată prin picurare timp de 5 minute și temperatura a crescut încet de la 24,4 - 34,2 °C. Reacția a fost agitată timp de 1 oră la temperatura ambiantă. S-a adăugat bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) suplimentară (5 ml, 2,45 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (30 mL) și diluată cu metil *terț*- butil eter (200 mL). Produsele organice au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu și filtrate. Solventul a fost îndepărtat *în vid* și materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 0-50% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-109C

1-(5-bromo-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil

1-(2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil (1,17 g, 4,69 mmol) din exemplul I-109B a fost combinat cu 1-bromopirolidin-2,5-diona (0,971 g, 5,46 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (10 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 19 ore. Reacția a fost răcită, stinsă cu apă (30 mL) și extrasă cu metil *terț*-butil eter (200 mL). Organicele au fost separate, spălate cu apă și saramură, uscate pe sulfat de sodiu și filtrate. Solventul a fost îndepărtat *în vid.* Reziduul a fost purificat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/hexani timp de 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 (dublet Br) $(M+H)^+$.

Exemplul I-109D

1-(5-(dimetilamino)-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil

1-(5-bromo-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropanecarboxilat de metil (0,449 g, 1,368 mmol) din Exemplul I-109C a fost combinat cu fosfat de potasiu (0,926 g, 4,36 mmol) și DAVEPHOS-PD-G3 (metansulfonato 2-diciclohexilfosfino-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenil(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladiu(II), 0,104 g, 0,137 mmol) și supuși la azot. S-a adăugat dimetilamină (6 ml, 12,00 mmol) 2M în tetrahidrofuran și amestecul a fost degazat cu un flux de azot timp de 3 minute. Reacția a fost sigilată și încălzită la 80 °C timp de 72 de ore. Reacția a fost răcită și solventul a fost redus sub un flux de azot. Produsele organice au fost filtrate și purificate folosind un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/hexani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-109E

Acid 1-(5-(dimetilamino)-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilic

La o soluție de 1-(5-(dimetilamino)-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilat de metil (350 mg, 1,197 mmol) din exemplul I-109D în tetrahidrofuran (3 mL), metanol (3 mL) și apă (3 ml) s-a adăugat hidroxid de sodiu (403 mg, 10,08 mmol). Reacția a fost încălzită la 50 °C timp de 2 ore. Solventul a fost redus sub un flux de azot și reacția a fost stinsă cu 4,3 acid citric apos 2N. Stratul apos a fost îndepărtat cu pipeta și materialul rezultat a fost spălat cu apă (2 x 1 ml) și azeotropat cu toluen pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-109F

1-[5-(dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-(dimetilamino)-2-izobutoxipiridin-3-il)ciclopropancarboxilic (58 mg, 0,208 mmol) din Exemplul I-109E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (80 mg, 0,417 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (25,5 mg, 0,208 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolină-5-sulfonamidă (49 mg, 0,220 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de acid citric apos 2N și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 minute. Materialul a fost purificat în continuare prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-110

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-110A

2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropanoat de metil

S-a agitat o soluție de 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoat de metil (2 g, 9,60 mmol) [CAS # 6274-50-6] și *N*-bromosuccinimidă (1,880 g, 10,56 mmol) în acetonitril (12,00 ml) la 38 °C timp de 16 ore. Solventul s-a evaporat *în vid.* Materialul brut a fost trituat cu diclorometan și filtrat. Filtratul a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș de gel de siliciu de 24 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-110B

2-(3-bromo-4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol

La o soluție de 2-(3-brom-4-metoxifenil)-2-metilpropanoat de metil (2,1 g, 7,31 mmol) din Exemplul I-110A în diclorometan (20 ml) la 0 °C s-a adăugat o soluție de hidrură de diizobutilaluminiu 1M în diclorometan (14,63 mL, 14,63 mmol). Reacția a fost agitată la 0 °C timp de 2 ore și stinsă cu 30 ml acid citric apos 1 N. Stratul organic a fost separat și solventul a fost îndepărtat *în vid*. Reziduul rezultat a fost cromatografiat folosind un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu gradient de 0-100% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroform-*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 $(M+H-H_2O)^+$.

Exemplul I-110C

2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzen

La o soluție de 2-(3-brom-4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol (700 mg, 2,70 mmol) din exemplul I-110B în *N,N*-dimetilformamidă (5 ml) la 0 °C s-a adăugat hidrură de sodiu (216 mg, 5,40 mmol) ca dispersie de 60% din greutate în ulei mineral. După 30 minute, s-a adăugat iodometan (0,338 mL, 5,40 mmol) și reacția s-a agitat 1 oră la 0 °C și timp de 2 ore la temperatura ambiantă. Amestecul a fost stins prin adăugarea de clorură apoasă saturată de amoniu (80 ml) și extras cu

acetat de etil. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel de siliciu de 12 g cu un gradient de 0-50% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (d, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,29 (s, 6H). MS (APCI+) *m/z* 241 (M+H-metanol)$^+$.

Exemplul I-110D

1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție de 2-bromo-1-metoxi-4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzen (0,665 g, 2,434 mmol) din Exemplul I-110C în tetrahidrofuran (8 ml) s-a adăugat bis(dibenzilideneacetonă)paladiu (0,028 g, 0,049 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,035 g, 0,049 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute și s-a adăugat prin picurare 0,49 M în soluție de tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,94 ml, 4,87 mmol) peste 5 minute. Reacția a fost agitată timp de 30 minute la temperatura ambiantă și timp de 3 ore la 67 °C. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (40 ml), diluată cu acetat de etil (40 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu diclorometan 100% timp de 13 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*d*) δ ppm 7,25 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,59 (q, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (q, J = 4,1 Hz, 2H). MS (APCI+) *m/z* 261 (M+H-metanol)$^+$.

Exemplul I-110E

Acid 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic

1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,4 g, 1,368 mmol) din Exemplul I-110D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1,8 mL) și metanol (1,8 mL) și apă (1,8 mL) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,274 g, 6,84 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 35 °C peste noapte, concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu acid citric apos IN (aproximativ 3,4 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost agitată puternic și stratul apos a fost decantat. Materialul brut a fost dizolvat în eter. Amestecul a fost concentrat, azeotropat cu toluen (3 x 10 ml) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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)$^-$.

Exemplul I-110F

1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,216 mmol) din Exemplul I-110E, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (83 mg, 0,431 mmoli) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (29,0 mg, 0,237 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (44,9 mg, 0,216 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter (1,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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)$^+$.

Exemplul I-111

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

Exemplul I-111A

2-bromo-4-etilfenol

La o soluție răcită la 0 °C de 4-etilfenol (12,94 g, 106 mmol) în diclorometan (212 ml) s-a adăugat încet dibrom (5,70 ml, 111 mmoli). După completarea adăugării, amestecul de reacție a fost agitat timp de 5 minute și stins cu NaOH apos IN. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și stratul organic a fost separat, concentrat și purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 220 g eluând cu un gradient de 0-20% metil *terț*-butil eter/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-111B

(*R*)-2-bromo-4-etil-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benzen

Într-un balon de 100 mL s-a adăugat 2-bromo-4-etilfenol (0,669 g, 3,33 mmol) din Exemplul I-111A și trifenilfosfină (1,397 g, 5,33 mmol) în tetrahidrofuran (16 mL). Amestecul a fost agitat scurt la temperatura ambiantă sub azot și s-a adăugat (*E*)-diizopropil diazen-1,2-dicarboxilat (1,049 mL, 5,33 mmol). Amestecul a fost agitat scurt sub azot la temperatura ambiantă, s-a adăugat prin picurare (*S*)-1-metoxipropan-2-ol (0,326 ml, 3,33 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu un gradient de 0-30% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-111C

1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat de (*R*)-metil

La o soluție de (*R*)-2-brom-4-etil-1-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benzen (0,48 g, 1,757 mmol) din Exemplul I-111B în tetrahidrofuran (7 ml) s-a adăugat bis(dibenzilideneacetonă)paladiu (0,020 g, 0,035 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,025 g, 0,035 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute, apoi s-a adăugat prin picurare o soluție de 0,54 M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (7,81 ml, 3,51 mmol) peste 5 minute. Reacția a fost agitată timp de 16 ore la 35 °C. Amestecul de reacție a fost stins cu clorură de amoniu apoasă saturată (40 mL), diluat cu acetat de etil (40 mL) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-100% pe o perioadă de 12 minute. Materialul a fost cromatografiat din nou pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu diclorometan 100% timp de 8 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-111D

Acid (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic

(*R*)-metil 1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat (0,44 g, 1,505 mmol) din Exemplul I-111C a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 ml) și apă (2 ml) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,301 g, 7,52 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 35 °C peste noapte, concentrat, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu acid citric apos IN (aproximativ 3,6

ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost extrasă cu diclorometan și concentrată. Materialul brut a fost azeotropat cu toluen (3 x 10 ml) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-111E

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

La o soluție de acid (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil) ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,216 mmol) din exemplul I-111D, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (83 mg, 0,431 mmol) și *N,N*--dimetilpiridin-4-amină (29,0 mg, 0,237 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (44,9 mg, 0,216 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter (1,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-112

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

La o soluție de acid (*R*)-1-(5-etil-2-((1-metoxipropan-2-il) oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,216 mmol) din exemplul I-111D, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (83 mg, 0,431 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (29,0 mg, 0,237 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (47,9 mg, 0,216 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter (0,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-113

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-113A

(*S*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenzen

La o soluție răcită (-30 °C) de (2*S*)-2-metoxi-1-propanol (0,637 mL, 6,13 mmol) în diclorometan (6 mL) s-a adăugat clorură de metansulfonil (0,717 mL, 9,20 mmol) urmată de adăugarea în picături de *N*-etil-*N*-izopropilpropan-2-amină (1,713 mL, 9,81 mmol). Amestecul a fost agitat la -20 °C timp de 45 de minute, stins cu soluție apoasă rece de HCl și saramură și diluată cu diclorometan. Substanțele organice au fost separate, uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a furniza mezilatul brut. Mezilatul brut a fost combinat cu 2-bromo-4-metilfenol (0,5 mL, 4,09 mmol) și carbonat de cesiu (4,00 g, 12,26 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră și reacția a fost

încălzită la 50 °C timp de 16 ore. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă, diluată cu apă (40 ml) și acetat de etil (200 ml) și straturile au fost separate. Produsele organice au fost spălate cu apă și saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate prin gel de siliciu și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g, eluând cu acetat de etil în hexani la gradient 0-40% peste 20 de minute. Materialul a fost cromatografiat din nou folosind un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu un gradient de 0-50% metil *terț*-butil eter/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$ dublet de brom.

Exemplul I-113B

1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de (*S*)-metil

La o soluție de (*S*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenzen (0,545 g, 2,103 mmol) din Exemplul I-113A în tetrahidrofuran (4 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,024 g, 0,042 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,030 g, 0,042 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute și s-a adăugat, în picături, o soluție de 0,45 M în soluție de tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (9,35 ml, 4,21 mmoli) timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (20 ml) și diluată cu acetat de etil (200 ml). S-a adăugat acid pirolidin-1-carboditioic, sare de amoniu (6,91 mg, 0,042 mmol) pentru a reține Pd și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. S-a adăugat cărbune decolorant și straturile au fost filtrate și separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 0-50% acetat de etil/hexani timp de 20 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-113C

Acid (*S*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic

(*S*)-metil 1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat (0,574 g, 2,062 mmol) din Exemplul I-113B a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 ml) și apă (2 ml). Amestecul a fost tratat cu hidroxid de sodiu (0,577 g, 14,44 mmol) și agitat la 70 °C timp de 45 de minute. Amestecul de reacție a fost redus în volum, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu HCl apos 3N (aproximativ 5 ml, diluat cu gheață) până când pH-ul a fost acid. Materialul rezultat a fost agitat puternic și apa a fost decantată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat sub un flux de azot pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$. Analiza cu raze X a confirmat sterochimia absolută (*S*).

Exemplul I-113D

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (*S*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (62 mg, 0,235 mmol) din Exemplul I-113C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (90 mg, 0,469 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (28,7 mg, 0,235 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (59 mg, 0,283 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de acid citric 2N apos și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute. Materialul a fost dizolvat în metanol/dimetil sulfoxid și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de

acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-114

1-{2-[(2*S*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (*S*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (62 mg, 0,235 mmol) din Exemplul I-113C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (90 mg, 0,469 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (28,7 mg, 0,235 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5 -sulfonamidă (53 mg, 0,238 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de acid citric apos 2N și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 minute. Materialul brut a fost dizolvat în metanol/dimetil sulfoxid și a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-115

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-115A

(*R*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenzen

La o soluție răcită (-30 °C) de (*R*)-2-metoxipropan-1-ol (0,553 g, 6,13 mmol) în diclorometan (6 mL) s-a adăugat clorură de metansulfonil (0,717 mL, 9,20 mmol) urmată de adăugare prin picurare de *N*-etil-*N*-izopropilpropan-2-amină (1,713 mL, 9,81 mmol). Amestecul a fost agitat la -20 °C timp de 45 de minute, stins cu soluție apoasă rece de HCl și saramură și diluat cu diclorometan. Organicele au fost separate și uscate pe sulfat de sodiu și solventul îndepărtat *în vid* pentru a da mezilat brut. Mezilatul brut a fost combinat cu 2-bromo-4-metilfenol (0,5 mL, 4,09 mmol) și carbonat de cesiu (4,08 g, 12,52 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră și reacția a fost încălzită la 70 °C timp de 15 ore. Reacția a fost diluată cu acetat de etil și filtrată. Materialul a fost spălat cu 200 ml acetat de etil. Organicele au fost spălate secvențial cu hidroxid de sodiu apos IN (40 ml), apă (40 ml) și saramură (40 ml). Substanțele organice au fost uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 80 g, eluând cu 0-50% metil *terț*-butil eter/hexani timp de 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-115B

1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de (*R*)-metil

La o soluție de (*R*)-2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-4-metilbenzen (0,595 g, 2,296 mmol) din Exemplul I-115A în tetrahidrofuran (4 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,026 g, 0,046 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,033 g, 0,046 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute. O soluție de tetrahidrofuran (0,45 M) de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (10,20 ml, 4,59 mmoli) a fost adăugată prin picurare peste 5 minute. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (20 ml) și diluată cu metil *terț-butil* eter (200 ml). Straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 40 g cu 0-100% metil *terț*-butil eter/hexani peste 40 de minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-115C

Acid (*R*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic

(*R*)-Metil 1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat (0,634 g, 2,278 mmol) din Exemplul I-115B a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 ml) și apă (2 ml), tratat cu hidroxid de sodiu (0,787 g, 19,68 mmol) și agitat la 50 °C. După 2 ore, amestecul de reacție a fost redus în volum, răcit într-o baie de gheață și stins cu grijă cu HCl apos 3N (aproximativ 7 ml, diluat cu gheață) până când pH-ul a fost acid. Materialul rezultat a fost agitat puternic și apa a fost decantată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat sub un flux de azot pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-115D

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (*R*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (71 mg, 0,269 mmol) din Exemplul I-115C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (103 mg, 0,537 mmoli) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (32,8 mg, 0,269 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (55,9 mg, 0,269 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu 0,2 ml de acid citric apos 2N și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute. Materialul a fost dizolvat în metanol/dimetil sulfoxid și a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. ^{1} H RMN (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-116

1-{2-[(2*R*)-2-metoxipropoxi]-5-metilfenil}-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (*R*)-1-(2-(2-metoxipropoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilic (83 mg, 0,314 mmol) din Exemplul I-115C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (120 mg, 0,628 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (38,4 mg, 0,314 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2- metilchinolin-5-sulfonamidă (74 mg, 0,333 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Reacția a fost stinsă cu 0,2 ml de acid citric 2N apos și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 20 de minute. Materialul a fost dizolvat în metanol/dimetil sulfoxid și a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (501 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) δ ppm 11,43 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,24 (ddt, J = 7,4, 2,6, 1,1 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 8,3, 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,2, 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 9,5, 6,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (dt, J = 11,8, 6,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,31 - 1,20 (m, 2H), 0,97 (ddd, J = 10,1, 5,9, 3,2 Hz, 1H), 0,90 (ddd, J = 8,2, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 0,79 (d, J = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI+) *m*/*z* 469 $(M+H)^+$. *(R)* stereochimie absolută confirmată prin analiza cu raze X.

Exemplul I-117

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

Exemplul I-117A

(*S*)-3-(2-bromo-4-etilfenoxi)tetrahidrofuran

Într-un balon de 100 ml s-a adăugat 2-bromo-4-etilfenol (0,685 g, 3,41 mmol) din Exemplul I-111A și trifenilfosfină (1,429 g, 5,45 mmol) în tetrahidrofuran (16 ml). Amestecul a fost agitat scurt la temperatura ambiantă, sub azot și s-a adăugat (*E*)-diizopropil diazen-1,2-dicarboxilat (1,073 mL, 5,45 mmol). Amestecul a fost agitat scurt sub azot la temperatura ambiantă și s- aadăugat (*R*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,3 g, 3,41 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă materialul a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu un gradient de 0-30% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-117B

1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat de (*S*)-metil

La o soluție de (*S*)-3-(2-bromo-4-etilfenoxi)tetrahidrofuran (0,39 g, 1,438 mmol) din Exemplul I-117A în tetrahidrofuran (6 ml) s-a adăugat bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,017 g, 0,029 mmol) și Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,020 g, 0,029 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de aproximativ 3 minute și s-a adăugat, în picături, o soluție de 0,45 M în tetrahidrofuran de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) (6,39 ml, 2,88 mmol) peste 2 minute. Reacția a fost agitată timp de 4 ore la 50 °C. Reacția a fost stinsă cu clorură de amoniu saturată (60 ml), diluată cu acetat de etil (40 ml) și straturile au fost separate. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat și concentrat *în vid.* Materialul brut a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g, eluând cu acetat de etil în heptan la gradient 0-100% pe o perioadă de 12 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-117C

Acid (*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic

(*S*)-Metil 1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat (0,375 g, 1,292 mmol) din Exemplul I-117B a fost dizolvat în tetrahidrofuran (1,5 ml), metanol (1,5 mL) și apă (1,5 mL) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,258 g, 6,46 mmol). Reacția a fost agitată la 35 °C timp de 15 ore, concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric apos IN (aproximativ 3,6 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost extrasă cu diclorometan. Stratul de diclorometan a fost concentrat și azeotropat cu toluen 3 x 10 ml pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-117D

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

La o soluție de acid (*S*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,253 mmol) din exemplul I-117C, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (97 mg, 0,507 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (34,0 mg, 0,279 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (52,8 mg, 0,253 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul brut a fost triturat cu dietil eter (1,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-118

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

Exemplul I-118A

2-bromo-4-etil-1-(metoximetoxi)benzen

2-Bromo-4-etilfenol (3,3 g, 16,41 mmol) din Exemplul I-111A a fost dizolvat în diclorometan (41,0 ml). Amestecul a fost răcit la 0 °C (baie de gheață/apă) și s-a adăugat cloro(metoxi)metan (6,23 mL, 82 mmol) prin seringă într-o singură porție. S-a adăugat prin picurare *N,N*-diizopropiletilamină (14,29 mL, 82 mmol) peste 15 minute. Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 10 minute, lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat sub argon timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu bicarbonat de sodiu apos saturat (100 mL) și extras cu diclorometan (2 x 100 mL). Extractele organice au fost combinate, spălate cu apă (1 x 100 ml) și saramură (1 x 100 ml), uscate pe sulfat de magneziu anhidru și filtrate. Solventul a fost îndepărtat *în vid* și reziduul a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 80 g eluând cu un gradient de 0-20% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-118B

1-(5-etil-2-(metoximetoxi)fenil)ciclopropancarboxilat de metil

2-Bromo-4-etil-1-(metoximetoxi)benzen (2,02 g, 8,24 mmol) din Exemplul I-118A a fost dizolvat în tetrahidrofuran (33,0 ml) și s-au adăugat Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,117 g, 0,165 mmol) și bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,095 g, 0,165 mmol). Azotul a fost barbotat prin soluție timp de 10 minute. O soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (36,6 ml, 16,48 mmoli) în tetrahidrofuran a fost adăugată prin picurare. Reacția a fost agitată la 50 °C timp de 2 ore și la 45 °C timp de 15 ore. Reacția a fost răcită și stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (40 ml) și diluată cu metil *terț-butil* eter (100 ml). Stratul apos a fost extras încă o dată cu metil *terț*-butil eter (100 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-20% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-118C

1-(5-etil-2-hidroxifenil) ciclopropancarboxilat de metil

La o soluție răcită la 0 °C de 1-(5-etil-2-(metoximetoxi)fenil)ciclopropancarboxilat de metil (2,16 g, 8,17 mmol) din Exemplul I-118B în metanol (82 ml) s-a adăugat clorură de hidrogen apoasă 4 N (8,17 ml, 32,7 mmoli) în dioxan și reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Reacția a fost concentrată și purificată prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-20% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-118D

1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat de (*R*)-metil

Într-un balon de 100 mL s-a adăugat 1-(5-etil-2-hidroxifenil) ciclopropancarboxilat de metil (0,5 g, 2,270 mmol) din Exemplul I-118C și trifenilfosfină (0,953 g, 3,63 mmol) în tetrahidrofuran (10 mL). Amestecul a fost agitat scurt la temperatura ambiantă sub azot și s-a adăugat (*E*)-diizopropil diazen-1,2-dicarboxilat (0,715 mL, 3,63 mmol). Amestecul a fost agitat scurt sub azot la temperatura ambiantă și s-a adăugat (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,181 mL, 2,270 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 de ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, eluând pe un cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu un gradient de 0-100% acetat de etil/heptani pe o perioadă de 10 minute pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-118E

Acid (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic

(*R*)-Metil 1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat (0,44 g, 1,515 mmol) din Exemplul I-118D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 ml) și apă (2 ml) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,303 g, 7,58 mmol). Reacția a fost agitată la 35 °C peste noapte, concentrată, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric apos IN (aproximativ 4 ml) până la pH ~ 5. Suspensia rezultată a fost extrasă cu diclorometan. Stratul de diclorometan a fost concentrat și azeotropat cu toluen 3 x 10 ml pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-118F

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

La o soluție de acid (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,253 mmol) din exemplul I-118E, clorhidrat de N^1-((etilimino))metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (97 mg, 0,507 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (34,0 mg, 0,279 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (52,8 mg, 0,253 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter (1,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-119

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

La o soluție de acid (*R*)-1-(5-etil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,253 mmol) din exemplul I-118E, clorhidrat de N^1-((etilimino))metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (97 mg, 0,507 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (34,0 mg, 0,279 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat 2- metilchinolin-5-sulfonamidă (56,3 mg, 0,253 mmol). După 16 ore, reacția a fost stinsă cu 1 ml de acid citric apos IN și stratul organic a fost concentrat *în vid.* Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe un cartuș cu gel de siliciu de 12 g, eluând cu un gradient de 0-10% metanol/diclorometan pe o perioadă de 10 minute. Materialul a fost triturat cu dietil eter (0,5 ml) și filtrat pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-122

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Exemplul I-122A

2-bromo-1-(metoximetoxi)-4-metilbenzen

La o soluție răcită (baie de gheață/apă) de 2-bromo-4-metilfenol (5,27 g, 27,6 mmol) în diclorometan (69,0 mL) s-a adăugat cloro(metoxi)metan (10,49 mL, 138 mmol) prin seringă într-o singură porție. S-a adăugat prin picurare *N,N*-Diisopropiletilamină (24,05 ml, 138 mmol) peste 15 minute. Amestecul rezultat a fost agitat la 0 °C timp de 10 minute, lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat sub argon timp de 40 de minute. Amestecul de reacție a fost stins cu bicarbonat de sodiu apos saturat (100 mL) și extras cu diclorometan (2 x 100 mL). Extractele organice au fost combinate, spălate cu apă (1 x 100 ml) și saramură (1 x 100 ml), uscate pe sulfat de magneziu anhidru și filtrate. Solventul a fost îndepărtat *în vid.* Materialul brut a fost purificat pe un cartuș cu gel de siliciu de 80 g eluând cu un gradient 0-20% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-122B

1-(2-(metoximetoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil

2-Bromo-1-(metoximetoxi)-4-metilbenzen (2,3 g, 9,95 mmol) din Exemplul I-122A a fost dizolvat în tetrahidrofuran (39,8 ml) și s-au adăugat Q-Phos (1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(*terț*-butilfosfino)ferocen) (0,141 g, 0,199 mmol) și bis(dibenzilidenacetonă)paladiu (0,114 g, 0,199 mmol). Reacția a fost pulverizată cu azot 10 minute. O soluție de bromură de (1-(metoxicarbonil)ciclopropil)zinc(II) proaspăt preparată (45,2 ml, 19,91 mmoli) în tetrahidrofuran a fost adăugată prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 30 ore și la 45°C timp de 15 ore. Reacția a fost răcită la temperatura ambiantă și stinsă cu clorură de amoniu apoasă saturată (40 ml). Amestecul a fost diluat cu metil *terț*-butil eter. Stratul apos a fost extras o dată cu metil *terț*-butil eter. Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, eluând cu 0-20% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-122C

1-(2-hidroxi-5-metilfenil) ciclopropancarboxilat de metil

Într-un balon de 200 mL s-a adăugat 1-(2-(metoximetoxi)-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil (2,5 g, 9,99 mmol) din Exemplul I-122B și metanol (100 mL). Reacția a fost răcită la 0 °C și s-a adăugat clorură de hidrogen 4N (9,99 ml, 40,0 mmoli) în dioxan. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe gel de siliciu, eluând cu 0-20% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-122D

1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat de (*R*)-metil

Într-o fiolă de 20 mL s-a adăugat 1-(2-hidroxi-5-metilfenil) ciclopropancarboxilat de metil (0,2 g, 0,970 mmol) din Exemplul I-122C și trifenilfosfină (0,407 g, 1,552 mmol) în tetrahidrofuran (4,85 ml). Amestecul a fost agitat scurt la temperatura ambiantă sub azot și s-a adăugat (*E*)-diizopropil diazen-1,2-dicarboxilat (0,305 ml, 1,552 mmol). Amestecul a fost agitat scurt sub azot la temperatura ambiantă și s-a adăugat (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,093 mL, 1,164 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 15 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel se siliciu de 24 g cu un gradient de 0-30% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-122E

Acid (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic

(*R*)-metil 1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat (0,245 g, 0,887 mmol) din Exemplul I-122D a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 mL) și apă (2 mL), tratat cu hidroxid de sodiu (0,177 g, 4,43 mmol) și agitat la temperatura ambiantă timp de 72 de ore. Reacția a fost redusă în volum, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric apos 2N (aproximativ 3 ml, diluat cu gheață) până când pH-ul a fost acid. Amestecul rezultat a fost agitat energic, apa a fost decantată și materialul a fost spălat cu apă și uscat sub un flux de azot pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.

Exemplul I-122F

1-(5-metil-2-{[(3*R*)-oxolan-3-il]oxilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,191 mmol) din Exemplul I-122E, clorhidrat de N^1-((etilimino))metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (73,1 mg, 0,381 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (23,29 mg, 0,191 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) s-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (43 mg, 0,206 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte, dizolvată în metanol/dimetil sulfoxid și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-123

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

La o soluție de acid (*R*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,191 mmol) din Exemplul I-122E, clorhidrat de N^1-((etilimino))metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (73,1 mg, 0,381 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (23,29 mg, 0,191 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (1 mL) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (42,4 mg, 0,191 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 16 ore, dizolvat în metanol/dimetil sulfoxid și purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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, 1 H). MS (ESI+) *m*/*z* 467 $(M+H)^+$.

Exemplul I-124

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

Exemplul I-124A

1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat de (*S*)-metil

Într-o fiolă de 20 ml s-a adăugat 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)ciclopropancarboxilat de metil (0,2 g, 0,970 mmol) din Exemplul I-122C și trifenilfosfină (0,407 g, 1,552 mmol) în tetrahidrofuran. Amestecul a fost agitat scurt la temperatura ambiantă sub azot și s-a adăugat (*E*)-diizopropil diazen-1,2-dicarboxilat (0,305 ml, 1,552 mmol). Amestecul a fost agitat scurt sub azot la temperatura ambiantă și s-a adăugat (*R*)-tetrahidrofuran-3-ol (0,093 ml, 1,164 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 de ore la temperatura ambiantă. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Materialul brut a fost purificat prin cromatografie, eluând pe cartuș cu gel de siliciu de 24 g cu un gradient de 0-30% acetat de etil/heptani pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H

(400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul I-124B

Acid (*S*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic

(*S*)-Metil 1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilat (0,265 g, 0,96 mmol) din Exemplul I-124A a fost dizolvat în tetrahidrofuran (2 ml), metanol (2 mL) și apă (2 mL) și tratat cu hidroxid de sodiu (0,192 g, 4,80 mmol) și agitat la 70 °C timp de 45 de minute. Reacția a fost redusă în volum, răcită într-o baie de gheață și stinsă cu grijă cu acid citric apos 2N (aproximativ 3 ml, diluat cu gheață) până când pH-ul a fost acid. Materialul rezultat a fost agitat puternic și apa a fost decantată. Materialul a fost spălat cu apă și uscat sub un flux de azot pentru a furniza compusul din titlu. RMN ^{1}H (500 MHz, cloroform-*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).

Exemplul I-124C

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

La o soluție de acid (*S*)-1-(5-metil-2-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,191 mmol) din Exemplul I-124B, clorhidrat de N^1-((etilimino)metilen)-N^3,N^3-dimetilpropan-1,3-diamină (73,1 mg, 0,381 mmol) și *N,N*-dimetilpiridin-4-amină (23,29 mg, 0,191 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) s-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (45 mg, 0,202 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 15 ore, dizolvată în metanol/ dimetil sulfoxid și purificată prin HPLC preparativă cu fază inversă pe o coloană Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100Å AXIA™ (30 mm × 150 mm). S-a utilizat un gradient de acetonitril (A) și acid trifluoroacetic 0,1% în apă (B), la un debit de 50 ml/minut (0 - 0,5 minute 10% A, 0,5 - 7,0 minute gradient liniar 10-95% A, 7,0 - 10,0 minute 95% A, 10,0 - 12,0 minute gradient liniar 95-10% A) pentru a furniza compusul din titlu ca o sare de acid trifluoroacetic. RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Tabelul 1.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-1	1-(3-metoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-2	1-(3-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-3	*N*-(chinolin-5-sulfonil)-1-[2-(trifluormetoxi)fenil]ciclobutan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-4	1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-5	1-(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-6	1-(2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,37 (ddd, *J* = 12,1, 8,8, 5,8 Hz, 2H), 2,11 (tdd, *J* = 9,1, 7,0, 2,3 Hz, 2H), 1,70 - 1,48 (m, 2H).	MS (ESI+) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.
Exemplul II-7	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (500 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-8	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-9	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-10	1-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	1.4 RMN ^{1}H (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* = Hz, 1H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 7,9, 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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-11	1-(2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-12	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-13	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,47 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,27 (qt, J = 8,0, 2,5 Hz, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,36 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 1,27 - 0,98 (m, 2H).	MS (APCI+) *m*/*z* 441,0 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-14	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-15	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-16	1-(5-ciclobutil-2-metoxipiridin-3-il)-N-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-17	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-18	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-19	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(3-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 3,75 (s, 3H), 2,79 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,23 (q, J = 3,7 Hz, 2H), 0,87 (q, J = 3,8 Hz, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 455,0 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-20	1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-21	1-(5-ciclopentil-2-metoxifenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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+) 469,1 *m/z* $(M+H)^+$.
Exemplul II-22	1-[5-(butan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-23	1-{2-metoxi-5-[(oxolan-3-il)oxi]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-24	1-[2-cloro-5-(trifluormetoxi)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-25	1-[2-cloro-5-(trifluormetoxi)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,79 (p, J = 6,3 Hz, 2H), 1,61 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 1,22 (q, J = 4,7 Hz, 2H).	MS (APCI+) *m*/*z* 474,9 $(M+H)^+$.
Exemplul II-26	1-[2-metoxi-5-(propan-2-il)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-27	1-[4-fluoro-2-metoxi-5-(propanil)fenil]-N-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-28	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)fenil]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-29	1-(5-brom-2-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-30	metil1-(4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}fenil)ciclopropan-1-carboxilat	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-31	metil4-metoxi-3-{1-[(chinolin-5-sulfonil)carbamoil]ciclopropil} benzoat	RMN ^{1}H (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, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,2, 3,3 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,29 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,96 (q, J = 4,4 Hz, 2H).	MS (APCI+) *m*/*z* 441 $(M+H)^+$.
Exemplul II-32	metil4-metoxi-3-{1-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}benzoat	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-33	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-34	1-(5-bromo-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-35	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-36	1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-N-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-37	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1} H RMN (501 MHz, cloroform-d) δ ppm 8,09 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97 (h, J = 5,8 Hz, 2H), 1,88 (ddd, J = 10,1, 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 9,9, 7,6, 4,4 Hz, 1H), 1,19 (ddd, J = 9,4, 7,7, 4,4 Hz, 1H), 1,04 - 0,87 (m, 3H), 0,66 - 0,57 (m, 2H).	MS (APCI+) *m*/*z* 441 $(M+H)^+$.
Exemplul II-38	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-39	1-(2,6-dimetoxi-3-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1}H RMN (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-40	1-(5-ciclobutil-2-metoxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-41	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-42	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-43	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,62 - 3,43 (m, 1H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 1,91 (m, 6H), 1,91 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,40 (m, 2H), 1,10 - 0,80 (m, 2H).	MS (APCI+) *m*/*z* 455,0 $(M+H)^+$.
Exemplul II-44	1-(5-ciclobutil-2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-45	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-8-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-46	1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-47	1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)-*N*-(*2*-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 (d, 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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-48	1-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-49	1-[2-metoxi-5-(metoximetil) fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,28 - 1,25 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	MS (ESI+) *m*/*z* 427 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-50	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-51	1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-52	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-53	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-54	1-(3-cloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-55	1-(5-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 397,0 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-56	1-(3-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-57	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-58	1-[5-metoxi-2-(propan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-59	1-(5-metoxi-2-propilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-60	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-61	1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1} H RMN (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), 1,04 - 0,99 (m, 2H).	MS (ESI) *m*/*z* 381 $(M+H)^+$.
Exemplul II-62	1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-63	1-(2-metoxi-4-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-64	1-(2-metoxi-3-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-65	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-66	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1} H RMN (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-67	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-68	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 7,06 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,43 - 6,33 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,76 - 1,52 (m, 5H), 1,42 - 1,36 (m, 1H), 0,91 (s, 2H).	MS (APCI+) *m*/*z* 456,0 $(M+H)^+$.
Exemplul II-69	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-70	*N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-71	*N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-(5-etil-2-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-72	1-(5-etil-2-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-73	1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1} H RMN (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-74	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 1,21 (q, J = 4,2 Hz, 2H), 0,94 (bt, J = 6,7 Hz, 5H).	MS (APCI+) *m*/*z* 400 $(M+H)^+$.
Exemplul II-75	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-d_6) δ ppm 13,55 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,36 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, 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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-76	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-77	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-(6-metoxi-2,3-dimetilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-78	1-(3-ciclopropil-6-metoxi-2-metilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, DMSO-d_6) δ 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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-79	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-80	1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-81	1-(2-ciclopropil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,56 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,81 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,19 (q, J = 4,3 Hz, 2H), 0,92 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), 0,62 - 0,53 (m, 2H).	MS (APCI+) *m/z* 425 $(M+H)^+$.
Exemplul II-82	*N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{2-metoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]fenil}ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-83	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 = 2,2Hz, 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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-84	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-[2-(metilamino)chinolin-5-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-85	1-(2-etoxi-5-metilfenil)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-86	1-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluor-1-metoxietil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-87	1-[2-metoxi-5-(1-metoxietil)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-88	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-89	1-[2-metoxi-5-(3-metiloxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-90	*N*-(2-aminochinolin-5-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(oxetan-3-il)oxi]fenil}eielopropan-1-carboxamidă	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-91	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-92	1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, cloroform-*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 Hz, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,54 - 1,49 (m, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,06 - 0,98 (m, 2H).	MS (ESI-) *m/z* 453 $(M-H)^-$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-93	1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	^{1}H RMN (501 MHz, DMSO-d_6) δ 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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-94	1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-95	1-{5-ciclopropil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(2-metoxichinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-96	1-[5-(2-etoxipropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-97	1-[2-etoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-M-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 = 4,4 Hz, 2H), 1,00 - 0,91 (bs, 2H), 0,73 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	MS (ESI-) *m/z* 467 $(M-H)^-$.
Exemplul II-98	1-[2-(difluormetoxi)-5-etilfenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-99	1-[2-metoxi-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (501 MHz, DMSO-d_6) δ 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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-100	1-[2-metoxi-5-(1-metoxiciclobutil)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-101	1-[2-(difluormetoxi)-5-metilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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* $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-102	1-[5-cloro-2-(difluormetoxi)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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* $(M+H)^+$.
Exemplul II-103	1-[2-(difluormetoxi)-5-etilfenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 6,68 (t, J = 74,5 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 1,37 (q, J = 4,5 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,06 (q, J = 4,6 Hz, 2H).	MS (APCI+) 453,2 *m/z* $(M+H)^+$.
Exemplul II-104	1-(2-{[(2*S*)-1-metoxipropan-2-il]oxi}-5-metilfenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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* $(M+H)^+$.
Exemplul II-105	1-[2-etoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-106	1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-107	1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-etoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-108	1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 1,05 (q, J = 4,7 Hz, 2H).	MS (ESI-) *m/z* 489 $(M-H)^-$.
Exemplul II-109	1-[2-(difluormetoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.
Exemplul II-110	1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-111	1-[5-(1-etoxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**RMN**	**MS**
Exemplul II-112	1-[5- (dimetilamino)-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-113	1-[2-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-115	1-(5-etil-2-{[(3*S*)-oxolan-3-il]oxi}fenil)-*N*(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 = 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 $(M+H)^+$.
Exemplul II-117	1-(5-metil-2-{[(3S)-oxolan-3-il]oxi}fenil)*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Tabelul 2.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**MS**
Exemplul III-3	*N*-(benzensulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-4	*N*-(3-cianobenzen-1-sulfonil)-4-(3-fluorofenil)oxan-4-carboxamidă	
Exemplul III-5	*N*-(benzensulfonil)-1-(4-metoxifenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-6	*N*-(benzensulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-7	*N*-(benzensulfonil)-1-(4-clorofenil)ciclobutan-1-carboxamidă	
Exemplul III-8	1-(2,4-diehlorofenil)-*N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-9	*N*-(4-clorbenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-10	*N*-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-11	5-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}-4-metoxitiofen-3-carboxilat de metil	
Exemplul III-12	1-(2,4-diclorfenil)-N(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-13	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[2-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-14	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-15	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[3-(trifluormetil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-16	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[4-(2-oxopirolidin-1-il)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-17	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[5-(1,2-oxazol-5-il)tiofen-2-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-18	1-(2,4-diclorofenil)-*N*[4-(pirolidin-1-sulfonil)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-19	*N*-(4-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)-*N*-metilciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-20	1-(2,4-diclorfenil)-*N*{4-[(propan-2-il)oxi]benzen-1-sulfonil}ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-21	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-22	4-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii	
Exemplul III-23	*N*-(2-clorbenzen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**MS**
Exemplul III-24	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(4-metoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-25	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(3,4-dimetoxibenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-26	*N*-(3-clorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-27	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(naftalen-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-28	*N*-(ciclopropanesulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-29	*N*-(benzensulfonil)-1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-30	*N*-(benzensulfonil)-1-(2-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-31	*N*-(benzensulfonil)-1-(4-fluorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-32	*N*-(benzensulfonil)-1-(2-clorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-33	*N*-(benzensulfonil)-1-(4-clorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-34	*N*-(benzensulfonil)-1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-35	1-(2-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-36	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(1,1-dioxo-1λ^6-tiolan-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-37	1-(2,4-diclorfenil)-*N*(4-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-38	*N*-(2-ciano-5-fluorobenzen-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-55	*N*-(2-cloro-5-nitrobenzen-1-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-56	1-(3-clorofenil)-*N*-(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-57	1-(3-clorofenil)-*N*-(5-hidroxinaftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-58	1-(3-clorofenil)-*N*-[5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-59	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(piridin-3-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-60	*N*-(6-cloropiridin-3-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-61	*N*-(benzensulfonil)-2,2-dimetil-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă	

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**MS**
Exemplul III-62	5-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}furan-2-carboxilat de metil	
Exemplul III-63	*N*-(5-bromotiofen-2-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-64	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[3-(trifluormetoxi)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-65	2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil	
Exemplul III-66	4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoat de metil	
Exemplul III-67	Acid 2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic	
Exemplul III-68	Acid 4-cloro-2-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}benzoic	
Exemplul III-69	4-{[1-(4-metilfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii	
Exemplul III-70	4-{[1-(3,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidin-1-carboxilat de benzii	
Exemplul III-71	*N*-(benzensulfonil)-1-(3-bromofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-72	1-(3-clorofenil)-*N*[2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-73	1-(3-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)benzen-1-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-74	1-(3-clorofenil)-*N*-(3,4-dimetilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-75	1-(3-clorofenil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-76	*N*-(1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil)-1-(3-clorofenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-77	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(piperidin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-78	*N*-(1-acetilpiperidin-4-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-79	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-[1-(3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonil]ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-80	4-{[1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carbonil]sulfamoil}piperidme-1-carboxilat de *terț*-butil	
Exemplul III-81	4-(3-metoxifenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)oxan-4-carboxamidă	

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**MS**
Exemplul III-82	*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)-4-(3-metilfenil)oxan-4-carboxamidă	
Exemplul III-83	1-(3-clorofenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă	
Exemplul III-84	1-(3-clorofenil)-*N*-(5-metilpiridin-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-85	1-(2-metoxifenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-86	1-(*2H* -1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-87	1-(2,4-diclorfenil)-*N*(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-88	1-(4-clorofenil)-*N*-(2-metilbenzen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-89	4-(4-fluorofenil)-4-[(naftalen-1-sulfonil)carbamoil]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil	MS (APCI+) *m/z* 413,0 $(M+H - Boc)^+$.
Exemplul III-90	1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopentan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 440,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-91	1-(2,2-difluoro-*2H*-1,3-benzodioxol-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 431,9 $(M+H)^+$.
Exemplul III-92	1-(3-bromofenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (ESI) *m/z* 430/432 $(M+H)^+$.
Exemplul III-93	1-(3-bromofenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (ESI) *m/z* 431/433 $(M+H)^+$.
Exemplul III-94	4-(5-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-*N*-(chinolin-5-sulfonil)piperidin-4-carboxamidă	MS (ESI+) *m/z* 454 $(M+H)^+$.
Exemplul III-95	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 441,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-96	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 455,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-97	1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 455,0 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**MS**
Exemplul III-98	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(trifluormetil)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 441,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-99	1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 408,1 $(M+H)^+$.
Exemplul III-100	1-(5-ciano-2-metoxifenil)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 412,1 $(M+H)^+$.
Exemplul III-101	1-[5-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2-metoxifenil]-*N*-(*1*,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 453,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-102	1-(2-metoxi-6-metilfenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m/z* 399,1 $(M+H)^+$.
Exemplul III-103	1-(3,5-dicloro-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (ESI) *m/z* 481/483 $(M+H)^+$.
Exemplul III-104	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-105	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(trifluormetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-106	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(2,2,2-trifluoroetanosulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-107	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-108	*N*-(3-cloropropan-1-sulfonil)-1-(2,4-diclorfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-109	1-(3-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-110	1-(2,4-diclorfenil)-*N*-(propan-2-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-111	1-(4-metilfenil)-*N*(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-112	1-(4-fluorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-113	1-(2-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-114	1-(4-clorofenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-115	1-(3,4-diclorfenil)-*N*-(fenilmetansulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	

(continuare)

Exemplu	**Nume**	**MS**
Exemplul III-116	*N*-(pentan-3-sulfonil)-1-fenilciclopropan-1-carboxamidă	
Exemplul III-119	4-(3-metoxifenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamidă	
Exemplul III-120	4-(3-metilfenil)-*N*-(propan-1-sulfonil)oxan-4-carboxamidă	
Exemplul III-121	1-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclobutan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 426,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-122	1-[2-metoxi-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 463 $(M+H)^+$.
Exemplul III-123	1-(4-ciclobutil-2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-benzimidazol-7-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 470,0 $(M+H)^+$.
Exemplul III-124	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 398 $(M+H)^+$.
Exemplul III-125	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.
Exemplul III-126	1-(3-metoxi-6-metilpiridin-2-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 412 $(M+H)^+$.
Exemplul III-127	1-(2,5-dimetilfenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 370 $(M+H)^+$.
Exemplul III-128	1-[2-metoxi-5-(3-metoxoxetan-3-il)fenil]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 469 $(M+H)^+$.
Exemplul III-129	1-{2-metoxi-5-[(3-^{2}H)oxetan-3-il]fenil}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (ESI-) *m/z* 438 $(MH)^-$.
Exemplul III-130	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 429,1 $(M+H)^+$.
Exemplul III-131	*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)-1-{5-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 415,1 $(M+H)^+$.
Exemplul III-132	1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(1*H*-indazol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (ESI+) *m*/*z* 400 $(M+H)^+$.

(continuare)

Exemplu	Nume	MS
Exemplul III-133	1-(2-etil-6-metoxifenil)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (APCI+) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.
Exemplul III-134	*N*-[2-(dimetilamino)chinolin-5-sulfonil]-1-(2-etoxi-5-metilfenil)ciclopropan-1-carboxamidă	MS (ESI+) *m*/*z* 454 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-1

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, s-au adăugat o soluție de acid 1-(5-bromo-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (30 mg, 10 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (43 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (23 mg, 0,11 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul organic a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+2H)^+$.

Exemplul GI-2

1-{5-bromo-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă, s-a adăugat o soluție de acid 1-(5-bromo-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (30 mg, 0,10 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (43 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 de minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (23 mg, 0,11 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul organic a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+2H)^+$.

Exemplul GI-3

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-cloro-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxilic (90 mg, 0,395 mmol) în diclorometan anhidru (8 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (151 mg, 0,79 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (48 mg, 0,395 mmol), urmate de naftalen-1-sulfonamidă (CAS # 606-25-7) (74 mg, 0,356 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Amestecul de

reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + acid formic 0,1%/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-4

1-[2-propil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat un amestec de acid 1-[2-izopropil-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic și acid 1-[2-propil-6-(trifluormetil)-3-piridil] ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,24 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-5

1-[2-ciclopropil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (32 mg, 0,16 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (11 mg, 0,09 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), s-a adăugat acid 1-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (22 mg, 0,08 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (17 mg, 0,08 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-6

1-[2-ciclopropil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (32 mg, 0,16 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (11 mg, 0,09 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), s-a adăugat acid 1-[2-ciclopropil-6- (trifluorometil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (22 mg, 0,08 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (17 mg, 0,08 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C185 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid

formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-7

1-[2-(propan-2-il)-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-au adăugat un amestec de acid 1-[2-izopropil-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic și acid 1-[2-propil-6-(trifluormetil)-3-piridil] ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,24 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-8

1-[2-propil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-au adăugat un amestec de acid 1-[2-izopropil-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic și acid 1-[2-propil-6-(trifluormetil)-3-piridil] ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,24 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (51 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C185 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-9

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmoli) în diclorometan anhidru (2 ml) s-a adăugat și un amestec de acid 1-[2-izopropil-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic și acid 1-[2-propil-6-(trifluormetil)-3-piridil] ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,24 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (51 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C185 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50

ml/minut, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + acid formic 0,1% pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-10

1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-{1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,14 mmoli) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăigat și acid 1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (38 mg, 0,13 mmoli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (27 mg, 0,13 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C185 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + acid formic 0,1% pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-11

1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,14 mmoli) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat și acid 1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (38 mg, 0,13 mmoli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat naftalenă-1-sulfonamidă (CAS # 606-25-7) (27 mg, 0,13 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-12

1-[2-ciclopropil-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(2-ciclopropil-5-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (47 mg, 0,20 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (58 mg, 0,30 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (22 mg, 0,18 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (34 mg, 0,165 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-13

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53 -8) (46 mg, 0,24 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,144 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) a fost adăugată la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913- 05-2) (27 mg, 0,132 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-14

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (30 mg, 0,12 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53 -8) (46 mg, 0,24 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,144 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) a fost adăugată la 1,2,3,4-tetrahidrochinolină-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (CAS # 415913-05-2) (28 mg, 0,132 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-15

1-[2-(pirolidin-1-il)-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (14 mg, 0,11 mmoli) în diclorometan anhidru (1 ml) s-a adăugat și acid 1-[2-pirolidin-1-il-6-(trifluormetil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (30 mg, 0,10 mmoli) și amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (21 mg, 0,10 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-16

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-izopropoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxilic (29 mg, 0,115 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (44 mg, 0,23 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (17 mg, 0,138 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (26 mg, 0,126 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, dimetil sulfoxid-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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-17

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(4-izopropoxi-6-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (40 mg, 0,159 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,318 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,191 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (36 mg, 0,175 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul apos a fost extras cu diclorometan, iar straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prinHPLV cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,19 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-18

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(4-izopropoxi-6-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (25 mg, 0,10 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (15 mg, 0,12 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (24 mg, 0,11 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul apos a fost extras cu diclorometan, iar straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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* = 6,0Hz, 6H), 0,79 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H). MS (ESI+) *m*/*z* 456 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-19

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-izobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxilic (40 mg, 0,15 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,30 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (19 mg, 0,15 mmol), urmat de chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (28 mg, 0,135 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul cu *N,N*-dimetilaminopiridină. Reziduul se spală cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-20

1-[2-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-izobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxilic (40 mg, 0,15 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,30 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (19 mg, 0,15 mmol), urmate de 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (30 mg, 0,135 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul cu *N,N*-dimetilaminopiridină. Reziduul se spală cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu. MS (ESI+) *m*/*z* 470 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-21

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-izobutoxi-2-metoxi-4-piridil)ciclopropancarboxilic (201 mg, 0,76 mmol) în diclorometan anhidru (7,6 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (291 mg, 1,52 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (93 mg, 0,76 mmol), urmate de 1*H*-indol-4-sulfonamidă (149 mg, 0,76 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore și încălzit la 55°C timp de 1,5 ore. Solventul a fost îndepărtat și reziduul a fost acidulat cu soluție apoasă 0,2 M de NaH_2PO_4 (5 ml) pentru a protona 4-dimetilaminopiridina (CAS # 1122-58-3). Amestecul a fost împărțit între apă și acetat de etil și stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă, uscat pe $MgSO_4$, filtrat și concentrat. Materialul brut a fost spălat cu HCl apos (1 N, 1 ml) și triturat în apă. Dietil eterul și precipitatul au fost filtrate pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-22

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

Într-o fiolă, la o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (65 mg, 0,236 mmol) în dimetil sufoxid anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (54 mg, 0,26 mmoli) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-23

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (65 mg, 0,236 mmol) în dimetil sulfoxid anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (58 mg, 0,26 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 coloana 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietil amină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-24

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (65 mg, 0,236 mmol) în dimetil sulfoxid anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (90 mg, 0,472 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (29 mg, 0,191 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-4-sulfonamidă (51 mg, 0,26 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-25

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

Într-un flacon, s-au încărcat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) și 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (50 mg, 0,24 mmol). S-a adăugat o soluție de acid 1-(2-ciclobutil-5-izopropoxipiridin-4-il)ciclopropancancarboxilic (60 mg, 0,218 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 41591-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloana Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-26

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

Într-un flacon, s-au încărcat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) și 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (53 mg, 0,24 mmol). S-a adăugat o soluție de acid 1-(2-ciclobutil-5-izopropoxipiridin-4-il)ciclopropancancarboxilic (60 mg, 0,218 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (CAS # 606-25-7) (50 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-27

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

Într-un flacon, s-au încărcat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,262 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,262 mmol) și 1*H*-indol-4-sulfonamidă (47 mg, 0,24 mmol). S-a adăugat o soluție de acid 1-(2-ciclobutil-5-izopropoxipiridin-4-il)ciclopropancancarboxilic (60 mg, 0,218 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-a adăugat naftalen-1-sulfonamidă (CAS # 606-25-7) (CAS # 41591-05-2) (50 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-28

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă cu microunde, la o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,174 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) sub N_2, s-au adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (40 mg, 0,191 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (62 µL, 0,348 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat soluție anhidridă propilfosfonică ~ 50% în *N,N*-dimetilformamidă (CAS # 68957-94-8) (179 µL, 0,209 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, iar stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-29

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,209 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,251 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (31 mg, 0,251 mmol) și 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (51 mg, 0,23 mmoli) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-au adăugat 2-Metilchinolin-5-sulfonamidă (23 mg, 0,104 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (20 mg, 0,104 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (1 ml) și amestecul de reacție a fost agitat și încălzit la 65 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și concentrat. Reziduul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-30

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă la microunde, la o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (55 mg, 0,192 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) sub N_2, s-au adăugat 1*H*-indol-4-sulfonamidă (41 mg, 0,211 mmol) și *N*,*N*-diizopropiletilamină (67 µL, 0,384 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat o soluție anhidridă propilfosfonică ~ 50% în *N,N*-dimetilformamidă (CAS # 68957-94-8) (198 µL, 0,23 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate,

uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-3

1-[5-ciclobutil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-{1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă cu microunde, la o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (55 mg, 0,192 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) sub N_2 s-au adăugat, 1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonamidă (CAS # 1155515-51-7) (45 mg, 0,211 mmol) și *N*,*N*-diizopropiletilamină (67 µL, 0,384 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute. S-a adăugat o soluție anhidridă propilfosfonică ~ 50% în *N*,*N*-dimetilformamidă (CAS # 68957-94-8) (198 µL, 0,23 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, iar stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-32

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (72 mg, 0,264 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (60 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) s-a adăugat și chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (64 mg, 0,29 mmol) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-au adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (27 mg, 0,132 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (1 ml) și amestecul de reacție a fost agitat și încălzit la 65 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost concentrat. Reziduul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-33

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (72 mg, 0,264 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (39 mg, 0,317

mmol) s-a adăugat și 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (64 mg, 0,29 mmoli) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-au adăugat 2-Metilchinolin-5-sulfonamidă (29 mg, 0,132 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (1 ml) și amestecul de reacție a fost agitat și încălzit la 65 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost concentrat. Reziduul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-34

1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (72 mg, 0,264 mmol) în diclorometan anhidru (1 ml), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (61 mg, 0,317 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (39 mg, 0,317 mmol) s-a adăugat și 1*H*-indol-4-sulfonamidă (57 mg, 0,29 mmoli) și amestecul a fost agitat la reflux peste noapte. S-au adăugat 1*H*-Indol-4-sulfonamidă (26 mg, 0,132 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (25 mg, 0,132 mmol) și tetrahidrofuran anhidru (1 ml) și amestecul de reacție a fost agitat și încălzit la 65 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost concentrat. Reziduul a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-35

1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon cu microunde, la un amestec cu acid 1-(5-etil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic și acid 1-(5-cloro-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,27 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă anhidră (1 mL) sub N_2, s-au adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (62 mg, 0,297 mmol) și *N*,*N*-diizopropiletilamină (94 µL, 0,54 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat soluție de anhidridă propilfosfonică ~ 50% în *N,N*-dimetilformamidă (CAS # 68957-94-8) (306 µL, 0,356 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, iar stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M-H)^-$.

Exemplul GI-36

1-[5-cloro-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon la microunde, la un amestec de acid 1-(5-etil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic și acid 1-(5-cloro-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,27 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă anhidră (1 ml) sub N_2, s-au adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (66 mg, 0,297 mmol) și *N*,*N*-diizopropiletilamină (94 µL, 0,54 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute. S-a adăugat soluție de anhidridă propilfosfonică ~ 50% în *N,N*-dimetilformamidă (CAS # 68957-94-8) (306 µL, 0,356 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, iar stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M-H)^-$.

Exemplul GI-37

1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă la microunde, la o soluție de acid 1-(5-etil-2-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (68 mg, 0,26 mmol) în *N*,*N*-dimetilformamidă anhidră (1,5 ml) sub N_2, s-au adăugat 1*H*-indol-4-sulfonamidă (56 mg, 0,286 mmol) și *N*,*N*-diizopropiletilamină (91 µL, 0,52 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 5 minute. S-a adăugat soluție de anhidridă propilfosfonică ~ 50% în *N,N*-dimetilformamidă (CAS # 68957-94-8) (267 µL, 0,312 mmol) și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă și solventul a fost îndepărtat. Amestecul a fost stins cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$, iar stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloana Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-38

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-ciclobutil-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (55 mg, 0,20 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H-indol-4*-sulfonamidă (39 mg, 0,20 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,60 (dt, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-39

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-ciclobutil-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (55 mg, 0,20 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (41 mg, 0,20 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-40

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

Într-o fiolă, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (69 mg, 0,277 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53 -8) (64 mg, 0,332 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,332 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (51 mg, 0,228 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-41

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

Într-o fiolă, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (69 mg, 0,277 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (64 mg, 0,332 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,332 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (54 mg, 0,277 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-42

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-43

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolină-5-sulfonamidă (53 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-44

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,24 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 1*H*-indol-4- sulfonamidă (47 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,71 (dt, *J* = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-45

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izobutoxi-3-piridil) ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5- sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (47 mg, 0,228 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-46

1-[5-etil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (51 mg, 0,228 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-47

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-etil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,228 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (52 mg, 0,273 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,273 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (45 mg, 0,228 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-48

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (45 mg, 0,218 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloana Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-49

1-[5-ciclopropil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolină-5-sulfonamidă (48 mg, 0,218 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-50

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,218 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (43 mg, 0,218 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-51

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (43 mg, 0,207 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-52

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat pe 1*H*-indol-4-sulfonamidă (41 mg, 0,207 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-5

1-[5-ciclobutil-2-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-izobutoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,207 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (48 mg, 0,248 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,248 mmol) în diclorometan anhidru (2 mL) s-au adăugat la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (46 mg, 0,207 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 24 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da titlul compus. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-5

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-a adăugat și acid 1-(6-etil-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,28 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (65 mg, 0,28 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-55

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-etil-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,28 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (58 mg, 0,28 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-56

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (103 mg, 0,56 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (38 mg, 0,31 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-etil-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,28 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-4-sulfonamidă (55 mg, 0,28 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-57

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

La o suspensie de acid 1-[5-ciclobutil-2-(4-metoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (58 mg, 0,18 mmol) în diclorometan anhidru (0,7 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (44 mg, 0,26 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,23 mmol) și 1*H*-indol- 4-sulfonamidă (35 mg, 0,18 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. S-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (44 mg, 0,26 mmol) și dimetil sulfoxid (0,1 ml) și amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de încă 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu apă (5 ml), iar stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-58

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (56 mg, 0,255 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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, 1 H), 7,73 - 7,68 (m, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-59

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (56 mg, 0,255 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-60 (compus al invenției)

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (51 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,00 (dt, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-61

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclopropil-2-izopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) în diclorometan anhidru (2 mL) au fost adăugate la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (51 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-62

{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (50 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-63

***N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă**

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmoli) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmoli) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate pe 2- metilchinolin-5-sulfonamidă (53 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-64

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-5-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (70 mg, 0,24 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (55 mg, 0,288 mmoli) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (35 mg, 0,288 mmoli) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate pe 1*H*-indol-4 -sulfonamidă (47 mg, 0,24 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,64 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-65

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmoli) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2,5-diizopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (69 mg, 0,24 mmoli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (54 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-66

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmoli) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2,5-diizopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (69 mg, 0,24 mmoli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-4-sulfonamidă (51 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-67

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

Într-un flacon, s-au adăugat o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (92 mg, 0,48 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), acid 1-(2,5-diizopropoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (69 mg, 0,24 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (58 mg, 0,24 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-68

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (363 mg, 0,173 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (30 mg, 0,144 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-69

1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (363mg, 0,173 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolină-5-sulfonamidă (32 mg, 0,144 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-70

***N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metilpropoxi)-5-(pirolidin-1-il)piridin-3-il] ciclopropan-1-carboxamidă**

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-izobutoxi-5-pirolidin-1-il-3-piridil)ciclopropancarboxilic (44 mg, 0,144 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (363 mg, 0,173 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (21 mg, 0,173 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (32 mg, 0,144 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 7,59 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (dt, *J* = 3,1, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98 (t, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-71

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-(dimetilamino)-2-izopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (32 mg, 0,155 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-72

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-(dimetilamino)-2-izopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) în diclorometan anhidru (2 mL) s-au adăugat la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (32 mg, 0,155 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-73

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-(dimetilamino)-2-izopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (41 mg, 0,155 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (36 mg, 0,186 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,186 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (32 mg, 0,155 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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, 7,4Hz, 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-74

1-[5-metoxi-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2-izobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (63 mg, 0,25 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (52 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-75

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2-izobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (63 mg, 0,25 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H-indol*-4-sulfonamidă (49 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 (SI+) *m*/*z* 430 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-76

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2-izobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (63 mg, 0,25 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (56 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,02 (dd, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,16 (dt, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,8Hz, 1H), 7,12 (dd, *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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-77

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2-izobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (93 mg, 0,35 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (72 mg, 0,35 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-78

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol)

în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(2-izobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (93 mg, 0,35 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H-indol*-4-sulfonamidă (68 mg, 0,35 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Reacția a fost tratată cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-79

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-a adăugat acid 1-(2-izobutoxi-5-metoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (93 mg, 0,35 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (77 mg, 0,35 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-80

1-{6-metil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

La o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (80 mg, 0,34 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol), urmate de chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (64 mg, 0,306 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-81

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

La o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (80 mg, 0,34 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol), urmate de 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (68 mg, 0,306 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat

prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-82

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

La o soluție de acid 1-(2-izopropoxi-6-metil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (80 mg, 0,34 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (130 mg, 0,68 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (42 mg, 0,34 mmol), urmate de 1*H*-indol-4-sulfonamidă (60 mg, 0,306 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-83

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-(azetidin-1-il)-2-izopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,217 mmol), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) pe chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (45 mg, 0,217 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu cu *N,N*-dimetilaminopiridină. Compusul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (de 3 ori), uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-84

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-(azetidin-1-il)-2-izopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolină- 5-sulfonamidă (48 mg, 0,217 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu cu *N,N*-dimetilaminopiridină. Compusul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (de 3 ori),

uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-85

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-(azetidin-1-il)-2-izopropoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,217 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (50 mg, 0,26 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (32 mg, 0,26 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat pe 1*H*-indol-4-sulfonamidă (42 mg, 0,217 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu cu *N,N*-dimetilaminopiridină. Compusul a fost dizolvat în acetat de etil și spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (de 3 ori), uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-86

1-{6-(2-metilpropoxi)-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-o fiolă, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmoli) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-izobutoxi-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (41 mg, 0,14 mmoli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (29 mg, 0,14 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (1N, 280 µL, 0,28 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-87

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (92 mg, 0,35 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (72 mg, 0,35 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (1N, 700 µL, 0,70 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost

concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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, 1 H), 0,27 - 0,16 (m, 2H), -0,01 - 0,03 (m, 2H). MS (ESI+) *m*/*z* 454 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-88

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (92 mg, 0,35 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-4-sulfonamidă (68 mg, 0,35 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (1N, 700 µL, 0,70 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-89

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

Într-o fiolă, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-izobutoxi-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (41 mg, 0,14 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-4-sulfonamidă (27 mg, 0,14 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (1N, 280 µL, 0,28 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-90

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

Într-o fiolă, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,28 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,15 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-(6-izobutoxid-3-izopropoxi-2-piridil)ciclopropancarboxilic (41 mg, 0,14 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (31 mg, 0,14 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (1N, 280 µL, 0,28 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat.

Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-91

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (26 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropancarboxilic (53 mg, 0,20) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (42 mg, 0,20 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl 1N apos (400 µL, 0,4 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul cu impurități. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe gel de siliciu (10 g ultra Biotage®) eluând cu un gradient de 0-3% metanol în diclorometan pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-92

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxipiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (134 mg, 0,70 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (47 mg, 0,38 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metoxi-3-piridil]ciclopropancarboxilic (92 mg, 0,35 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (77 mg, 0,35 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (1N, 700 µL, 0,70 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-93

1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (77 mg, 0,40 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (26 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropancarboxilic (53 mg, 0,20) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (44 mg, 0,20 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 400 µL, 0,4 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul

brut a fost purificat prin fază inversă HPLC Waters XBridge ™ C18 coloana 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul cu *N*,*N*-dimetilaminopiridină. Reziduul a fost spălat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost separat, uscat pe Na_2SO_4, filtrat și concentrat pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-94

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (87 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (66 mg, 0,30 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 600 µL, 0,60 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-95

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-(ciclopropilmetoxi)-2-metoxi-4-piridil]ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,25) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-4-sulfonamidă (49 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 400 µL, 0,4 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-96

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropancarboxilic (62 mg, 0,25 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (52 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 500 µL, 0,50 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters

XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$

Exemplul GI-97

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropancarboxilic (62 mg, 0,25 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-*4*-sulfonamidă (49 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 500 µL, 0,50 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-98

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,23 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-*4*-sulfonamidă (45 mg, 0,23 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 460 µL, 0,46 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-99

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (87 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-*4*-sulfonamidă (58 mg, 0,30 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 600 µL, 0,60 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul

brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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, 1 H), 1,47 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,85 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H). MS (ESI+) *m*/*z* 470 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-100

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,23 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (48 mg, 0,23 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 460 µL, 0,46 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-101

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (96 mg, 0,50 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (33 mg, 0,27 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-metil-3-piridil]ciclopropancarboxilic (62 mg, 0,25 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (56 mg, 0,25 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 500 µL, 0,50 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul 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-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-etil-2-(4-izopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) a fost adăugată la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (35 mg, 0,18 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile

organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul 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-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-ciclobutil-2-(4-izopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,167 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (38 mg, 0,20 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (24 mg, 0,20 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 1*H*-indol-4-sulfonamidă (33 mg, 0,167 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 72 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-105

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-ciclobutil-2-(4-izopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (35 mg, 0,18 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-106

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (78 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă

timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (62 mg, 0,30 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 600 µL, 0,60 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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, 1 H), 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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-107

1-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (78 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (66 mg, 0,30 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 600 µL, 0,60 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-108

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (78 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-*indol*-*4*-sulfonamidă (58 mg, 0,30 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 600 µL, 0,60 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-109

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (118 mg, 0,62 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (41 mg, 0,34 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (82 mg, 0,31 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 1*H*-indol-*4*-sulfonamidă (60 mg, 0,31 mmol) și amestecul de reacție

a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 620 µL, 0,62 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-110

1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (88 mg, 0,46 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (30 mg, 0,25 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-ciclobutil-2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (66 mg, 0,23 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (51 mg, 0,23 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 460 µL, 0,46 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-111

1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (115 mg, 0,60 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (40 mg, 0,33 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-ciclobutil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (87 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (62 mg, 0,30 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 600 µL, 0,60 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-112

1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (118 mg, 0,62 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (41 mg, 0,34 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat acid 1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (82 mg, 0,31 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 10 minute. S-a adăugat chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (64 mg, 0,31 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu HCl apos (IN, 620 µL, 0,62 mmol) și apă. Stratul organic a fost separat pe un separator de fază și a fost

concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-113

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

Într-un flacon, o soluție de acid 1-[5-ciclobutil-2-(4-izopropoxi-1-piperidil)-3-piridil]ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,18 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (42 mg, 0,22 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (27 mg, 0,22 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (37 mg, 0,18 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-114

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-etoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la chinolină-5-sulfonamidă (CAS # 415913- 05-2) (48 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-115

1-(5-ciclobutil-2-etoxipiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(5-ciclobutil-2-etoxi-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,23 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (53 mg, 0,276 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (34 mg, 0,276 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (51 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe

coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-116

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) s-au adăugat la chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913- 05-2) (53 mg, 0,255 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-117

1-(2-etoxi-5-etilpiridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă

Într-un flacon, o soluție de acid 1-(2-etoxi-5-etil-3-piridil)ciclopropancarboxilic (60 mg, 0,255 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (59 mg, 0,306 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (37 mg, 0,306 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml) au fost adăugate la 2-metilchinolin-5-sulfonamidă (57 mg, 0,255 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-118

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

Într-o fiolă, la o soluție de acid 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropancarboxilic (29 mg, 0,084 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (32 mg, 0,168 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (10 mg, 0,084 mmol), urmate de 1*H*-indol-4-sulfonamidă (15 mg, 0,076 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost uscată sub $_{N2}$ și materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-119

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

Într-un flacon, la o soluție de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (28 mg, 0,149 mmol), 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (18 mg, 0,149 mmol) și 1-[2-izopropoxi-5-[1-(metoximetil)ciclopropil]-3-piridil]ciclopropancarboxilic (38 mg, 0,124 mmol) în diclorometan anhidru (2 ml), s-a adăugat naftalen 1-sulfonamidă (CAS # 606-25-7) (26 mg, 0,124 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl. Stratul apos a fost extras cu diclorometan, iar straturile organice au fost combinate, uscate pe $MgSO_4$, filtrate și concentrate. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/minut, H_2O + 0,1% dietilamină/acetonitril + 0,1% dietilamină pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-120

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

Într-un flacon, la o soluție de acid 1-[5-etil-2- [4-(metoximetil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropancarboxilic (50 mg, 0,157 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (60 mg, 0,314 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (19 mg, 0,157 mmol), urmate de 1*H*-indol-4-sulfonamidă (28 mg, 0,141 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul organic a fost separat pe un separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Exemplul GI-121

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

La o soluție de acid 1-[5-ciclobutil-2-[4-(metoximetil)-1-piperidil]-3-piridil]ciclopropancarboxilic (118 mg, 0,179 mmol) în diclorometan anhidru (3 ml), s-au adăugat *N,N*-diizopropiletilamină (125 µL, 0,716 mmol), clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (CAS # 25952-53-8) (73 mg, 0,358 mmol) și 4-dimetilaminopiridină (CAS # 1122-58-3) (23 mg, 0,179 mmol), urmate de chinolin-5-sulfonamidă (CAS # 415913-05-2) (36 mg, 0,16 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și stratul organic a fost separat pe separator de fază și concentrat. Materialul brut a fost purificat prin HPLC cu fază inversă pe coloană Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 30 x 100 mm, debit 50 ml/min, H_2O + 0,1% acid formic/acetonitril + 0,1% acid formic pentru a da compusul din titlu. RMN ^1H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Tabelul 4.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-1	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-2	*N*-(naftalen-1-sulfonil)-1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-3	1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-4	1-{2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 1,52 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,87 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	MS (ESI+) m/z 416 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-5	1-[5-cloro-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-6	1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-7	1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-8	1-[5-metil-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-N-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-9	1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-4-il]-N-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-10	1-[2-metoxi-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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, 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* = 40 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m/z* 452 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	RMN	MS
	Exemplul GII-11	1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-12	1-[2-metoxi-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-13	1-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-14	1-[2-ciclobutil-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-15	1-(2-ciclopropil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-16	1-{2-etil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,21 - 9,11 (m, 1H), 8,90 (d, *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 - 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).	MS (ESI+) *m*/*z* 440 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-17	1-(2-etil-5-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-18	1-[6-(dimetilamino)-2-metoxipiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-19	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-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
	Exemplul GII-20	1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-21	1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-22	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 - 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).	MS (ESI+) *m*/*z* 397 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-23	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-24	1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-25	1-{5-ciclobutil-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	RMN	MS
	Exemplul GII-26	1-{2-ciclobutil-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-4-il}-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-27	1-{5-ciclobutil-3-[(propan-2-il)oxi]piridin-2-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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).	MS (ESI+) *m*/*z* 466 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-28	1-[5-ciclobutil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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), 8,28 (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).	MS (ESI+) *m*/*z* 493 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-29	1-[5-ciclopropil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-30	1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	RMN	MS
	Exemplul GII-31	1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-32	1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-33	1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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).	MS (ESI+) m/z 423 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-34	*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)-1-[2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 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).	MS (ESI+) *m*/*z* 437 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-35	1-[5-etil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-36	1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,07 (dt, *J* = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-37	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-38	1-[5-metil-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-39	1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-40	1-[5-metoxi-2-(pirolidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,23 (ddd, *J* = 8,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 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).	MS (ESI+) *m*/*z* 453 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-41	1-[2-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-42	1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-43	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-44	1-[5-metoxi-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-45	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-46	1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 8,88 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dt, *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 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,10 - 1,03 (m, 2H).	MS (ESI+) *m*/*z* 472 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-47	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform- *d*) δ ppm 8,99 (dd, *J* = 4,2, 1,6Hz, 1H), 8,93 (dt, *J* = 8,8, 1,2Hz, 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), 1,1 1 (q, *J* = 4,3 Hz, 2H).	MS (ESI+) *m*/*z* 425 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-48	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-49	1-[2-(dimetilamino)-5-etilpiridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60 (s, 1H), 7,98 (t, 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 (d, 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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-50	1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-51	1-{2-(dimetilamino)-6-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	**RMN**	**MS**
	Exemplul GII-52	1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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).	MS (ESI+) *m*/*z* 442 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-53	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-[2-(2-metoxietoxi)-5-metilpiridin-3-il]ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 (q, *J* = 0,7 Hz, 3H), 1,47 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H), 0,85 (q, *J* = *3,9 Hz, 2*H).	MS (ESI+) *m*/*z* 430 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-54	1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil) ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-55	1-(5-etil-2-{4-[(propan-2-il)oxi]piperidin-1-il}piridin-3-il)-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

(continuare)

		Nume	RMN	MS
	Exemplul GII-56	1-[5-etil-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-57	1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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).	MS (ESI+) *m*/*z* 495 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-58	1-[5-etil-2-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GII-59	{5-etil-[4-(metoximetil)piperidin-1-il]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H RMN (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

Tabelul 5.

		Nume	RMN	MS
	Exemplul GIII-1	1-[3-cloro-5-(trifluormetil)piridin-2-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 și 458 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-2	1-[5-cloro-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-3	*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)-1-{6-metoxi-4-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H), 1,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 0,82 (q, *J* = 3,8 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 430 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-4	1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-5	1-[2-cloro-5-(2-metilpropoxi)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 și 462 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-6	1-(4-etilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-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 $(M+H)^+$.

	Exemplul GIII-7	1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-8	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-9	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-10	1-[5-ciclopropil-2-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă		LC/MS (ESI+) *m/z* 462 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-11	1-[2-metoxi-5-(2-metoxietoxi)piridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-12	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-13	1-{2-cloro-5-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 9,11 - 9,03 (m, 1 H), 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 și 448 $(M+H)^+$.

	Exemplul GIII-14	1-[5-(2,2-difluoretoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-15	1-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-16	1-(2-fluoro-5-metilpiridin-4-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-17	1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-18	1-[5- (2,2-difluoretoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-19	1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.

	Exemplul GIII-20	1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-21	1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(naftalen-1-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 și 457 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-22	1-[5-(difluormetoxi)-2-metoxipiridin-4-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-23	1-[5-etil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-24	1-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 (q, *J* = 3,9 Hz, 2H).	LC/MS (ESI+) *m/z* 414 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-25	1-[5-ciclopropil-2-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-N-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

	Exemplul GIII-26	1-[5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-N-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-27	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-28	1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(1,2,3,4-tetrahidrochinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 și 462 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-29	1-[2-cloro-6-(trifluormetil)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 și 458 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-30	1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-31	1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-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 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).	LC/MS (ESI+) *m/z* 506 $(M+H)^+$.

	Exemplul GIII-32	1-[5-ciclobutil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(2-metilchinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-33	1-[5-etil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-34	1-(5-cloro-2-fluoropiridin-3-il)-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, cloroform-*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 și 408 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-35	1-{5-(hidroximetil)-2-[(propan-2-il)oxi]piridin-3-il}-*N*-(chinolin-5-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) 5 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 $(M+H)^+$.
	Exemplul GIII-36	1-[5-ciclopropil-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-*N*-(1*H*-indol-4-sulfonil)ciclopropan-1-carboxamidă	RMN ^{1}H (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 $(M+H)^+$.

EXEMPLE BIOLOGICE

Determinarea activității biologice

Expresia suprafeței celulare-Test de peroxidază de ridiche de cal (CSE-HRP)

O analiză celulară pentru măsurarea expresiei suprafeței celulei F508delCFTR după corecție cu compuși de testare fără sau cu un cocorector (2 μM de acid 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-*2H*-cromen-2-il]benzoic), a fost dezvoltat în linia celulară epitelială derivată din plămâni umani (CFBE41o-) (Veit G și colab., (2012) Mol Biol Cell. 23(21): 4188-4202). Dezvoltarea a fost realizată prin exprimarea mutației F508delCFTR împreună cu o peroxidază de hrean (HRP) în a patra buclă exofacială și apoi măsurând activitatea HRP utilizând citirea luminiscenței de la aceste celule, CFBE41o-

F508delCFTR-HRP, care au fost incubate peste noapte cu compușii corectori de testare, fie fără sau fie cu cocorector. Pentru această analiză primară, celulele CFBE41o-F508delCFTR-HRP au fost placate în plăci cu 384 de godeuri (Greiner Bio-one; Cat 781080) la 4.000 de celule/godeu împreună cu 0,5 µg/mL doxiciclină pentru a induce expresia F508delCFTR-HRP și au fost incubate în continuare la 37°C, 5% CO_2 timp de 68-72 ore. Compușii de testat au fost apoi adăugați fie fără, fie cu un cocorector la concentrațiile necesare și incubați în continuare timp de 18-24 ore la 33°C. Cea mai mare concentrație testată a fost de 20 µM sau 30 µM (GI-1 până la GIII-36) cu o curbă de răspuns la concentrație de 8 puncte folosind o diluție de 3 ori în ambii compuși testați, fie fără sau fie cu cocorector. Trei plăci replicate au fost rulate pentru a determina o EC_{50}. Toate plăcile conțineau controale negative (dimetil sulfoxid, DMSO) și control pozitiv (2 µM sau 3 µM (GI-1 până la GIII-36) de acid 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-*2H*-cromen-2-il]benzoic) precum și răspunsul la concentrație pe placă al controlului pozitiv. După incubare, plăcile au fost spălate de 5 ori cu soluție salină tamponată cu fosfat Dulbecco (DPBS), urmată de adăugarea de substrat HRP, luminol (50 µL) și măsurarea activității HRP utilizând citirea luminiscenței pe cititorul EnVision® Multilabel Plate (Perkin Elmer; numă produs 2104-0010). Numărul de rânduri din experiment au fost analizate folosind Accelrys® Assay Explorer v3.3.

Z' mai mare de 0,5 a fost folosit ca criteriu de control al calității de trecere pentru plăci.

Z' este definit ca:

$$1 - [3*SD_{\text{Control pozitiv}} + 3*SD_{\text{Control negativ}}/\text{modul}(\text{Medie}_{\text{Control pozitiv}} - \text{Medie}_{\text{Control negativ}})]$$

în care „SD" este deviația standard.

Activitatea% măsurată la fiecare dintre cele 8 concentrații testate ale compusului testat adăugate fie fără, fie cu un cocorector (2 µM sau 3 µM (GI-1 până la GIII-36) de acid 3-[(2*R*,4*R*)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]carbonil}amino)-7-metoxi-3,4-dihidro-*2H*-cromen-2-il]benzoic) a fost normalizată la controlul pozitiv pe placă folosind următoarele formule:

% activitate (compus test fără cocorector) = [(compus test fără răspuns cocorector - răspuns DMSO) / (răspuns control pozitiv - răspuns DMSO)] * 100

% activitate (compus test cu cocorector) = [(compus test cu răspuns cocorector - răspuns DMSO) / (răspuns control pozitiv - răspuns DMSO)] * 100

Activitatea% maximă realizată pentru compusul testat fie fără sau cu un cocorector la orice concentrație testată este prezentată în Tabelul 6, împreună cu respectivele EC_{50} calculate utilizând următoarea curbă sigmoidală generală cu ecuația variabilă a pantei Hill (descrisă ca Model 42 în software-ul Accelrys® Assay Explorer v3.3):

$$y = (a - d) / (1 + (x / c)^b) + d$$

Curba sigmoidală generală cu concentrație, răspuns, sus, jos, EC_{50} și panta Hill. Acest model descrie o curbă sigmoidală cu o linie de bază reglabilă, a. Ecuația poate fi utilizată pentru a se potrivi curbelor în care răspunsul este fie în creștere, fie în scădere în raport cu variabila independentă, „x".

„x" este o concentrație de medicament supusă testului.

„y" este răspunsul.

„a" este răspunsul maxim, iar „d" este răspunsul minim

„c" este punctul de inflexiune (EC_{50}) pentru curbă. Adică, „y" este la jumătatea distanței dintre asimptotele inferioară și superioară atunci când x = c.

„b" este factorul de pantă sau coeficientul Hill. Semnul lui b este pozitiv atunci când răspunsul crește odată cu creșterea dozei și este negativ atunci când răspunsul scade odată cu creșterea dozei (inhibare).

Datele sunt prezentate cu calificativele prezentate mai jos:

Fără/cu corector	EC_{50} (µM)	

	<3	+++
	≥3 și <10	++
	≥10	+
Fără cocorector	Procentaj maxim de activitate (%)	
	<50	+
	≥50 și <150	++
	≥150	+++
Cu cocorector	Procentaj maxim de activitate (%)	
	<150	+
	≥ 150 și <350	++
	≥ 350	+++

Tabelul 6

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
I-1	+++	+++	+++	+++
I-2	+++	+++	+++	+++
I-3	+++	+++	+++	+++
I-4	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	++	+	++	++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	++	+	+++	++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	++	+++	++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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	+++	+++	+++	+++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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]	++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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]	++

(continuare)

# exemplu	EC_{50} (fără cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (fără cocorector) (%)	EC_{50} (cu cocorector) (μM)	Procentaj maxim de activitate (cu cocorector) (%)
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] = datele au fost raportate ca> 3,00 μM				

Datele furnizate în prezenta cerere demonstrează că compușii invenției și dezvăluirii demonstrează activitate *in vitro* și pot fi utili *in vivo* în tratamentul fibrozei chistice.

Alte beneficii ale invenției solicitanților vor fi evidente pentru un specialist în domeniu din citirea acestei cereri de brevet.

Se înțelege că descrierea detaliată de mai sus și exemplele însoțitoare sunt doar ilustrative. Diferite schimbări și modificări ale realizărilor vor fi evidente celor calificați în domeniu.