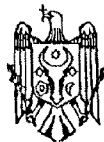




MD/EP 3386991 T2 2020.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3386991 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 495/16 (2006.01.01)
C07D 519/00 (2006.01.01)
A61K 31/519 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61P 37/00 (2006.01.01)
A61P 19/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0978 (22) Data de depozit: 2016.12.09 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16820106.9, 2016.12.09 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3386991, 2018.10.17 (31) Numărul cererii prioritare: 201562265836 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.12.10 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2020, 2020.11.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 23/2020, 2020.06.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2018, 2018.11.30
(71) Solicitați: Janssen Pharmaceutica NV, BE (72) Inventatori: ARORA Nidhi, US; BACANI Genesis M., US; BARBAY Joseph Kent, US; BEMBENEK Scott D., US; CAI Min, CN; CHEN Wei, CN; DECKHUT Charlotte Pooley, US; EDWARDS James P., US; GHOSH Brahmananda, US; KREUTTER Kevin, US; LI Gang, CN; TICHENOR Mark S., US; VENABLE Jennifer D., US; WEI Jianmei, US; WIENER John J. M., US; WU Yao, CN; XIAO Kun, CN; ZHANG Feihuang, CN; ZHU Yaoping, CN (73) Titulari: Janssen Pharmaceutica NV, BE (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Compuși policiclici ca inhibitori de tirozin kinază Bruton

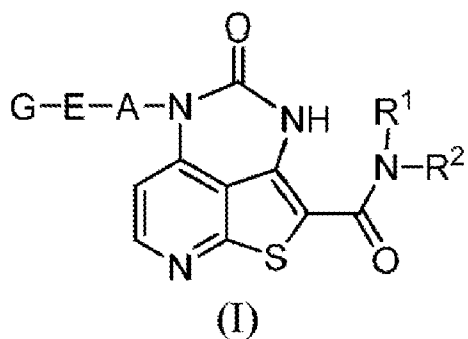
(57) Rezumat:

1
Prezenta divulgare este direcționată către compușii cu Formula (I) și metode de utilizare și preparare a acestora, ca și la

2
compoziții care cuprind compuși cu Formula (I).

Revendicări: 19

MD/EP 3386991 T2 2020.11.30



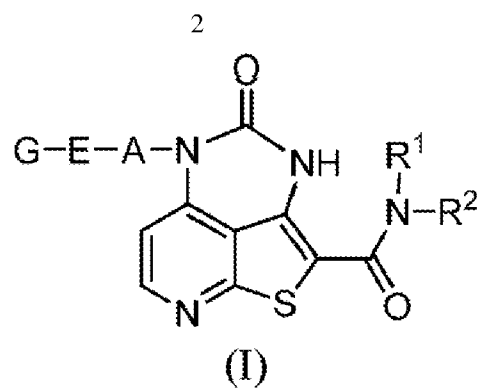
(54) Polycyclic compounds as inhibitors of Bruton's tyrosine kinase

(57) Abstract:

1

The present disclosure is directed to compounds of Formula (I) as Bruton's kinase inhibitors and their preparation, as well as compositions comprising compounds of Formula (I).

Claims: 19



Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL TEHNIC**

5 Prezenta divulgare este direcționată către inhibitorii de tirozin kinază cu molecule mici.

FUNDAL

Artrita reumatoidă („RA“) este o tulburare cronică, autoimună, inflamatorie care afectează cartilajele articulațiilor, determinând umflarea dureroasă care poate conduce la erodarea oaselor și deformarea articulațiilor. RA prezintă un impact social semnificativ - ea are o prevalență relativ ridicată (aproximativ 1% din populația Statelor Unite suferă de RA), produce o deteriorare ireversibilă a articulației, și are o apariție larg răspândită de co-morbiditate. În timp ce mulți pacienți beneficiază de medicamentele biologice și cu molecule comercializate în prezent, cei mai mulți pacienți suferă încă de durerile cronice și inflamațiile bolii.

15 Cancerul, în particular limfomul cu celule de manta, leucemia limfocitară cronică, macroglobulinemia, și mielomul multiplu, continuă să afecteze pacienții. Alternativ, tratamente eficiente ale cancerului sunt încă necesare.

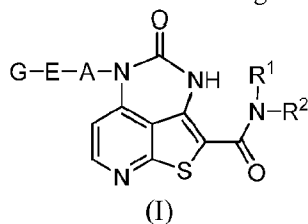
Tirozin kinaza Bruton umană („Btk“) este o □proteină 76 kDa aparținând familiei Tec de tirozin kinaze non-receptoare. Kinazele Tec din a doua cea mai mare familie de tirozin kinaze citoplasmatică din celulele de mamifer, constau din patru alți membri în plus față de BTK: kinaza eponimă TEC, ITK, TXK/RLK și BMX. Kinazele Tec sunt conservate evoluționar prin vertebrate. Ele sunt asociate cu, dar distincte structural de, familiile mai mari de kinaze Src și Syk. Proteinele din familia Tec sunt abundent exprimate în țesuturile hematopoietice și joacă roluri importante în creșterea și diferențierea celulelor sanguine și endoteliale la mamifere.

25 Pe baza exprimării Btk din studiile IHC descrise în domeniu, inhibarea Btk are potențialul de a modula biologia asociată cu celulele B, macrofagele, mastocitele, osteoclastele, și microparticulele trombocite. Corneth, O.B., și colab. Curr. Top. Microbiol. Immunol. BTK Signaling in B cell Differentiation și Autoimmunity. 5 septembrie 2015. Rolul celulei B în RA este susținut de beneficiul terapeutic prezentat în clinici după depleția celulei B cu Rituximab™. Deoarece anticorpii auto-reactivi joacă un astfel de rol critic în inflamația sinovială, modularea terapeutică a compartimentului celulei B este un mecanism atractiv pentru a trata RA timpurie și a modula potențial boala în stadii timpurii. Depleția celulei B în modelele murine cum ar fi de artrită indusă de collagen (CIA) previne dezvoltarea artritei. Svensson, și colab. (1998). Șorecii cu deficiență de celulă B nu dezvoltă artrită indusă de collagen de tip II (CIA). Clin Exp Immunol 111, 521-526.

35 WO2010/056875 divulgă piridazinonele ca inhibitori BTK.

REZUMAT

Prezenta divulgare este direcționată spre compuși cu formula (I):



in care

40 R¹ este H sau alchil C₁₋₆;

R² este selectat din grupul constand din: alcC₀₋₆-cicloalchil substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constand din: NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); NR⁶R⁷; OH; CN; oxo; O-alchil C₁₋₆; halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-OH; cicloalchil C₃₋₆; alcaril C₁₋₆; SO₂alchil C₁₋₆; SO₂alchenil C₂₋₆; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-O-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-cicloalchil C₃₋₆; NR⁸-C(O)H; NR⁸-C(O)-cicloalchil C₃₋₆; NR⁸-C(O)-haloalchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-aril C₆₋₁₀; NR⁸-C(O)-heteroaril; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-CN; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-OH; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-SO₂-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆ in care alcC₁₋₆ este substituit opțional cu OH, Oalchil C₁₋₆, sau NR⁶R⁷; și NR⁸-C(O)-alcC₀₋₆-heterocicloalchil in care alcC₀₋₆ este substituit opțional cu oxo și heterocicloalchil este substituit opțional cu alchil C₁₋₆;

50 in care R⁶ și R⁷ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constand din: H; alchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; C(O)H; și CN;

R³ este selectat din grupul constand din: H, CN, halogen, haloalchil C₁₋₆, și alchil C₁₋₆;

- R⁴ și R⁵ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alcC₀₋₆-NR⁶R⁷; alcC₁₋₆-OH; alcC₀₋₆-cicloalchil C₃₋₆ substituit opțional cu alchil C₁₋₆; halogen; alchil C₁₋₆; Oalchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-NH-alcC₀₋₆-O-alchil C₁₋₆; alcC₀₋₆-heterocicloalchil substituit opțional cu C(O)alchil C₁₋₆ sau alchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-NHSO₁-alchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-SO₂-alchil C₁₋₆; -NHC(O)-alchil C₁₋₆; și -agent de legătură-PEG-Biotină;
- R⁸ este H sau alchil C₁₋₆;
- sau R¹ și R², împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați, formează un inel pirolidinil substituit opțional cu NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H; alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alchil C₁₋₆; și NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), în care R⁸ este H; R³ este H sau CN; R⁴ este H; și R⁵ este H sau ciclopropil;
- A este selectat din grupul constând din: o legătură; piridil; fenil; naptalenil; pirimidinil; pirazinil; piridazinil; benzo[d][1,3]dioxolil substituit opțional cu halogen; benzotiofenil; și pirazolil; în care A este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: alchil C₁₋₆; halogen; SF₃; Oalchil C₁₋₆; C(O)-alchil C₁₋₆; și haloalchil C₁₋₆;
- E este selectat din grupul constând din: O, o legătură, C(O)-NH, CH₂, și CH₂-O;
- G este selectat din grupul constând din: H; cicloalchil C₃₋₆; fenil; tiofenil; alchil C₁₋₆; pirimidinil; piridil; piridazinil; benzofuranil; haloalchil C₁₋₆; heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen; fenil-CH₂-O-fenil; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂alchil C₁₋₆; și OH; în care fenilul; piridilul; piridazinilul; benzofuranilul; sau tiofenilul sunt substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; haloalchil OC₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆; și stereoisomeri și variante izotopice ale acestora; și săruri acceptabile farmaceutice ale acestora.

- 25 Compozițiile cuprinzând compuși cu formula (I) sunt de asemenea descrise. Metodele de utilizare a compușilor cu formula (I) sunt de asemenea divulgate.

DESCRIERE DETALIATĂ A REALIZĂRIILOR ILUSTRATIVE

- Divulgarea poate fi mai complet apreciată prin referire la următoarea descriere, incluzând următorul glosar de termeni și exemplele de încheiere. Trebuie să se aprecieze că anumite caracteristici ale compozițiilor și metodelor divulgate care sunt, pentru claritate, descrise aici în contextul unor aspecte separate, pot fi de asemenea furnizate în combinație într-un singur aspect. Invers, diferite caracteristici ale compozițiilor și metodelor divulgate care sunt, pentru concizie, descrise în contextul unui singur aspect, pot fi de asemenea furnizate separat sau în orice subcombinație.

- 35 Termenul „alchil”, cand s-a utilizat singur sau ca parte a unui grup substituent, se referă la o grupare alchil cu catenă liniară sau ramificată având de la 1 până la 12 atomi de carbon („C₁₋₁₂”), preferabil de la 1 până la 6 atomi de carbon („C₁₋₆”), în catenă. Exemple de grupări alchil includ metil (Me, alchil C₁) etil (Et, alchil C₂), n-propil (alchil C₃), izopropil (alchil C₃), butil (alchil C₄), izobutil (alchil C₄), sec-butil (alchil C₄), terț-butil (alchil C₄), pentil (alchil C₅), isopentil (alchil C₅), tert-pentil (alchil C₅), hexil (alchil C₆), isohexil (alchil C₆), și grupări care în lumina celor cu calificare obișnuită în domeniu și a învățăturilor furnizate aici ar fi considerate echivalente la oricare dintre exemplele anterioare.

- Cand un interval de atomi de carbon este utilizat aici, de exemplu, C₁₋₆, sunt cuprinse toate intervalele, precum și numerele de atomi de carbon individuale. De exemplu, „C₁₋₃” include C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂, și C₃.

- 45 Termenul „alcC₁₋₆” se referă la un agent de legătură alifatic având 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 atomi de carbon și include, de exemplu, CH₂, CH(CH₃), CH(CH₃)-CH₂, și C(CH₃)₂-. Termenul „-alcC₀-” se referă la o legătură. În unele aspecte, alcC₁₋₆ poate fi substituit cu o grupare oxo sau o grupare OH.

- 50 Termenul „alchenil”, cand s-a utilizat singur sau ca parte a unei grupări substituente, se referă la catene de carbon liniare și ramificate având de la 2 până la 12 atomi de carbon („C₂₋₁₂”), preferabil de la 2 până la 6 atomi de carbon („C₂₋₆”), în care catena de carbon conține cel puțin una, preferabil una până la două, mai preferabil o legătură dublă. De exemplu, radicalii alchenil includ, dar nu se limitează la alil, 1-propen-3-il, 1-buten-4-il, propa-1,2-dien-3-il, și altele asemenea.

- 55 Termenul „alchinil”, cand s-a utilizat singur sau ca parte a unei grupări substituente, se referă la catene de carbon liniare și ramificate având de la 2 până la 12 atomi de carbon („C₂₋₁₂”), preferabil de la 2 până la 6 atomi de carbon („C₂₋₆”), în care catena de carbon conține cel puțin una, preferabil una până la două, mai preferabil o legătură triplă. De exemplu, radicalii alchinil includ, dar nu se limitează la vinil, 1-propin-3-il, 2-butin-4-il, și altele asemenea.

Termenul „aril” se referă la grupări aromatice carbocilice având de la 6 până la 10 atomi de carbon („C₆₋₁₀”) cum ar fi fenil, naftil, și altele asemenea.

Termenul „cicloalchil” se referă la grupările de hidrocarburi monociclice, nearomatice având de la 3 până la 10 atomi de carbon („C₃₋₁₀”), preferabil de la 3 până la 6 atomi de carbon („C₃₋₆”). Exemple de grupări cicloalchil includ, de exemplu, ciclopropil (C₃), ciclobutil (C₄), ciclopentil (C₅), ciclohexil (C₆), 1-metilciclopropil (C₄), 2-metilciclopentil (C₄), adamantanil (C₁₀) și altele asemenea.

Termenul „heterocicloalchil” se referă la orice structuri inelare saturate monociclice sau biciclice cu cinci până la zece membri conținând cel puțin un heteroatom selectat din grupul constând din O, N și S. Gruparea heterocicloalchil poate fi atașată la orice heteroatom sau atom de carbon al inelului astfel încât rezultatul să fie o structură stabilă. Exemple de grupări heterocicloalchil adecvate includ, dar nu se limitează la, azepanil, aziridinil, azetidil, pirolidinil, dioxolanil, imidazolidinil, pirazolidinil, piperazinil, piperidinil, dioxanil, morfolinil, ditianil, tiomorfolinil, oxazepanil, oxiranil, oxetanil, chinuclidinil, tetrahiofuranil, tetrahidropiranil, piperazinil, hexahidro-5H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirolil, benzo[d][1,3]dioxolil, și altele asemenea.

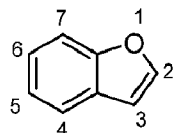
Termenul „heteroaril” se referă la o structură inelară aromatică mono sau biciclică incluzând atomi de carbon precum și până la patru heteroatomi selectați dintre azot, oxigen, și sulf. Inelele heteroaril pot include un total de 5, 6, 9, sau 10 atomi în inel („C₅₋₁₀”). Exemple de grupări heteroaril includ dar nu se limitează la, pirolil, furil, tienil, oxazolil, imidazolil, purazolil, izoxazolil, izotiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, piranil, furazanil, indolizininil, indolil, izoindolinil, indazolil, benzofuril, benzotienil, benzimidazolil, benzotiazolil, purinil, chinolizininil, chinolinil, izochinolinil, izotiazolil, cinolinil, ftalazinil, chinazolinil, chinoxalinil, naftiridinil, pteridinil, și altele asemenea.

Termenul „halogen” reprezintă clor, fluor, brom, sau iod. Termenul „halo” reprezintă cloro, fluoro, bromo, sau iodo.

Termenul „haloalchil” se referă la un radical alchil în care unul sau mai mulți din atomii de hidrogen au fost înlocuiți cu unul sau mai mulți atomi de halogen. Un exemplu de substituent este fluoro. Grupările haloalchil preferate din divulgare includ grupările alchil trihalogenate cum ar fi grupările trifluorometil.

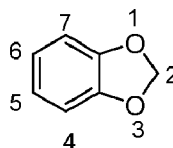
Termenul „oxo” se referă la un radical =O, în care doi hidrogeni din același atom de carbon au fost înlocuiți cu un carbonil. De exemplu, un radical pirolidinil substituit cu oxo ar putea fi un radical pirolidin-2-onă sau un radical pirolidin-3-onă.

Termenul „benzofuranil” reprezintă următorul radical:

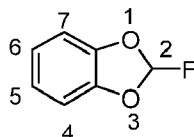
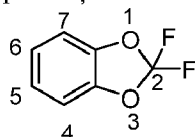


Radicalul benzofuranil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon 2, 3, 4, 5, 6, sau 7.

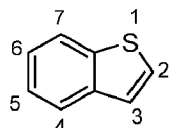
Termenul „benzo[d][1,3]dioxolil” reprezintă următorul radical:



Radicalul benzo[d][1,3]dioxolil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon 2, 4, 5, 6, sau 7. În acele aspecte în care „radicalul benzo[d][1,3]dioxolil este substituit cu halogen”, sunt preferați următorii radicali:



Termenul „benzotiofenil” reprezintă următorul radical:



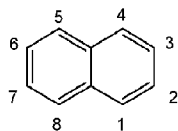
Radicalul benzotiofenil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon 2, 3, 4, 5, 6, sau 7.

Termenul „fenil” reprezintă următorul radical:



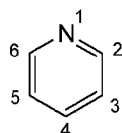
Radicalul fenil poate fi atașat prin oricare din atomii de carbon.

Termenul „naptalenil” (adică, naftil) reprezintă următorul radical:



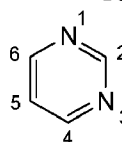
- 5 Radicalul naftalinil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8.

Termenul „piridil” reprezintă următorul radical:



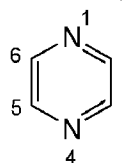
- 10 Radicalul piridil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 2, 3, 4, 5, sau 6.

Termenul „pirimidinil” reprezintă următorul radical:



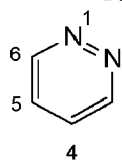
- 15 Radicalul pirimidinil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 2, 4, 5, sau 6.

Termenul „pirazinil” reprezintă următorul radical:



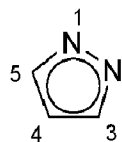
- Radicalul pirazinil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 2, 3, 5, sau 6.

Termenul „piridazinil” reprezintă următorul radical:



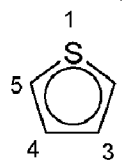
- 20 Radicalul piridazinil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 3, 4, 5, sau 6.

Termenul „pirazolil” reprezintă următorul radical:



- 25 Radicalul pirazolil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 1, 2, 3, 4, sau 5.

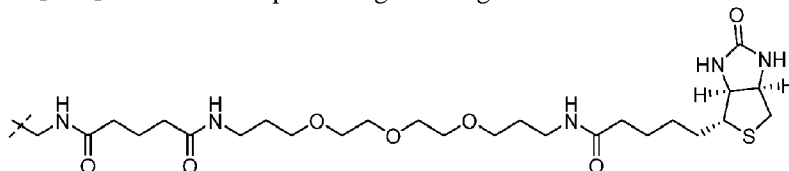
Termenul „tiofenil” reprezintă următorul radical:



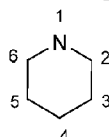
- 30 Radicalul tiofenil poate fi atașat prin oricare dintre atomii de carbon din pozițiile 2, 3, 4, sau 5.

Termenul „agent de legătură-PEG-Biotină” se referă la un radical cuprinzând -agent de legătură-PEG-CH₂-NH-biotinil. Compușii din divulgare care includ un radical agent de legătură-

- PEG-Biotină pot fi utilizați în conformitate cu oricare dintre metodele descrise aici. Alternativ, compușii din divulgare care includ un radical agent de legătură-PEG-Biotină pot fi utilizați ca sonde de diagnoză în conformitate cu metodele cunoscute în domeniu. Agenții de legătură preferați sunt cunoscuți în domeniu, cu agentul de legătură - CH₂-NHC(O)-(CH₂)₃-C(O)-NH-CH₂-fiind în special preferat. Radicalii PEG preferați includ cel puțin două sau trei repetări de radicali - CH₂-CH₂-O-. Un radical preferat agent de legătură-PEG-Biotină este

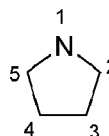


Termenul „piperidinil“ reprezintă următorul radical:



- 10 Când radicalul piperidinil este un substituent, el poate fi atașat prin oricare dintre atomii din pozițiile 1, 2, 3, 4, 5, sau 6, după cum este permis.

Termenul „pirolidinil“ reprezintă următorul radical:

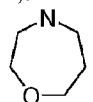


- 15 Când radicalul piperidinil este un substituent, el poate fi atașat prin oricare dintre atomii din pozițiile 1, 2, 3, 4, sau 5, după cum este permis.

Termenul „oxazepanil“ se referă la un radical heterocicloalchil cu 7 membri având un atom de azot în inel și un atom de oxigen în inel. Exemplele includ radicalii 1,3-oxazepanil și 1,4-oxazepanil:



- 20 1,3-oxazepanil



1,4-oxazepanil

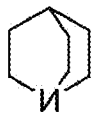
Când radicalul oxazepanil este un substituent, el poate fi atașat prin orice atom de carbon al inelului sau prin atomul de azot, după cum este permis.

- 25 Termenul „aziridinil“ reprezintă un radical heterocicloalchil cu 3 membri având un azot în inel. Când radicalul aziridinil este un substituent, el poate fi atașat prin orice atom de carbon al inelului sau prin atomul de azot, după cum este permis.

- 30 Termenul „azetidil“ reprezintă un radical heterocicloalchil cu 4 membri având un azot în inel. Când radicalul azetidil este un substituent, el poate fi atașat prin orice atom de carbon sau prin atomul de azot, după cum este permis.

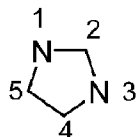
Termenul „azepanil“ reprezintă un radical heterocicloalchil cu 7 membri având un azot în inel. Când radicalul azepanil este un substituent, el poate fi atașat prin orice atom de carbon sau prin atomul de azot, după cum este permis.

Termenul „chinuclidinil“ reprezintă următorul radical:



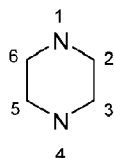
- 35 În divulgare, când radicalul chinuclidinil este un substituent, el poate fi atașat la compusul cu Formula (I) prin oricare din atomii de carbon ai inelului.

Termenul „imidazolidinil“ reprezintă următorul radical:



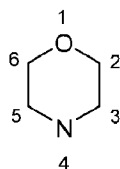
Când radicalul imidazolidinil este un substituent, el poate fi atașat prin oricare dintre atomii din pozițiile 1, 2, 3, 4, sau 5, după cum este permis.

Termenul „piperazinil“ reprezintă următorul radical:



5 Când radicalul piperazinil este un substituent, el poate fi atașat prin oricare dintre atomii din pozițiile 1, 2, 3, 4, 5, sau 6, după cum este permis.

Termenul „morfolinil“ reprezintă următorul radical:



10 Când radicalul morfolinil este un substituent, el poate fi atașat prin oricare dintre atomii din pozițiile 2, 3, 4, 5, sau 6, după cum este permis.

Termenul „tetrahidropiranil“ reprezintă un radical heterocicloalchil cu 6 membri având un oxigen în inel. Radicalul tetrahidropiranil poate fi atașat prin orice atom de carbon pe inel.

Termenul „tetrahidrofuranil“ reprezintă un radical heterocicloalchil cu 5 membri având un oxigen în inel. Radicalul tetrahidrofuranil poate fi atașat prin orice atom de carbon pe inel.

15 Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „compus cu Formula (I)“ îi include pe acei compuși cu „Formula (I)“, precum și compușii subgenerați oricăror compuși cu Formula (I).

20 „Acceptabil farmaceutic“ înseamnă aprobat sau probabil de către o agenție de reglementare federală sau de către o autoritate guvernamentală sau de către agențiile corespunzătoare din alte țări decât Statele Unite, sau care sunt listate în U.S. Farmacopoeia sau alte farmacopei recunoscute în general pentru utilizare la animale, și mai special, la oameni.

25 „Sare acceptabilă farmaceutic“ se referă la o sare dintr-un compus al divulgării care este acceptabilă farmaceutic și care posedă activitatea farmacologică dorită a compusului părinte. În particular, astfel de săruri care sunt netoxice pot fi săruri anorganice sau organice de adiție a unui acid și de adiție a unei baze. Specific, astfel de săruri includ: (1) săruri de adiție a unui acid, formate cu acizi anorganici cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic, și altele asemenea; sau formate cu acizi organici cum ar fi acidul acetic, acidul propionic, acidul hexanoic, acidul ciclopentanpropionic, acidul glicolic, acidul piruvic, acidul lactic, acidul malonic, acidul succinic, acidul malic, acidul maleic, acidul fumaric, acidul tartric, acidul citric, acidul benzoic, acidul 3-(4-hidroxibenzoil)benzoic, acidul cinamic, acidul mandelic, acidul metansulfonic, acidul etansulfonic, acidul 1,2-etan-disulfonic, acidul 2-hidroxi-etansulfonic, acidul benzensulfonic, acidul 4-clorobenzen-sulfonic, acidul 2-naftalinesulfonic, acidul 4-toluensulfonic, acidul camforsulfonic, acidul 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-enă-1-carboxilic, acidul glucoheptonic, acidul 3-fenilpropionic, acidul trimetilacetic, acidul terțiar butilacetic, acidul lauril sulfuric, acidul gluconic, acidul glutamic, acidul hidroxinaftoic, acidul salicilic, acidul stearic, acidul muconic, și altele asemenea; sau (2) săruri formate când un proton dintr-un acid prezent în compusul părinte fie este înlocuit cu un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion alcalin pământos, sau un ion de aluminiu; fie se coordonează cu o bază organică cum ar fi etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina și altele asemenea. Sărurile includ în plus, numai cu titlu de exemplu, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, amoniu, tetraalchilamoniu, și altele asemenea; și când compusul conține o funcționalitate de bază, săruri de acizi netoxici organici sau anorganici, cum ar fi clorhidratul, bromhidratul, tartratul, mesilatul, acetatul, maleatul, oxalatul și altele asemenea.

40 „Vehicul acceptabil farmaceutic“ se referă la un diluant, adjuvant, excipient sau purtător cu care este administrat un compus al divulgării. Un „excipient acceptabil farmaceutic“ se referă la a substanță care este netoxică, tolerabilă biologic, și altfel adecvată biologic pentru administrare la un subiect, cum ar fi o substanță inertă, adăugată la o compoziție farmacologică sau altfel utilizată ca vehicul, purtător, sau diluant pentru a facilita administrarea unui agent și care este compatibilă cu acesta. Exemple de excipienți includ carbonatul de calciu, fosfatul de calciu, diferite zahăruri și tipuri de amidon, derivați de celuloză, gelatină, uleiuri vegetale, și polietilen glicoli.

50 „Subiectul“ include oamenii. Termenii „uman“, „pacient“, și „subiect“ sunt utilizați aici interschimbabil.

„Tratarea” sau „tratamentul” oricărei boli sau tulburări se referă, într-o realizare, la ameliorarea bolii sau tulburării (adică, oprirea sau reducerea dezvoltării bolii sau cel puțin a unuia dintre simptomele clinice ale acesteia). Într-o altă realizare „tratarea” sau „tratamentul” se referă la ameliorarea cel puțin a unui parametru fizic, care nu se poate discerne de către subiect. În încă o altă realizare, „tratarea” sau „tratamentul” se referă la modularea bolii sau tulburării, fie fizic, (de exemplu, stabilizarea unui simptom discernabil), fie fiziologic, (de exemplu, stabilizarea unui parametru fizic), sau fie a ambelor. În încă o altă realizare, „tratarea” sau „tratamentul” se referă la întârzierea debutului bolii sau tulburării.

„Compușii din prezenta divulgare”, și expresiile echivalente, se înțelege că cuprind compușii cu formula (I) cum s-a descris aici, a căror exprimare include sărurile acceptabile farmaceutic, și solvații, de exemplu, hidrații, acolo unde contextul o permite. În mod similar, referința la intermediari, dacă sau nu ei însuși sunt revendicați, se înțelege să cuprindă sărurile lor, și solvații, unde contextul o permite.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „variantă izotopică” se referă la un compus care conține proporții nenaturale de izotopi la unul sau mai mulți din atomii care constituie un astfel de compus. De exemplu, o „variantă izotopică” a unui compus poate fi radiomarcată, ceea ce înseamnă că, conține unul sau mai mulți izotopi neradioactivi, cum ar fi de exemplu, deuteriu (^2H sau D), carbon-13 (^{13}C), azot-15 (^{15}N), sau altele asemenea. Se va înțelege că, într-un compus unde este efectuată o astfel de substituție izotopică, următorii atomi, unde sunt prezenți, pot varia, astfel încât de exemplu, orice hidrogen poate fi $^2\text{H}/\text{D}$, orice carbon poate fi ^{13}C , sau orice azot poate fi ^{15}N , și că prezența și plasarea unor astfel de atomi pot fi determinate de cei competenți în domeniu. În mod asemănător, divulgarea poate include prepararea de variante izotopice cu radioizotopi, în cazul de exemplu, unde compușii rezultați pot fi utilizați pentru studiile de distribuție ale medicamentului și/sau țesutului de substrat. Compușii radiomarcați din divulgare pot fi utilizați în metode de diagnosticare cum ar fi tomografia computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT). Izotopii radioactivi de tritium, *adică* ^3H , și carbon-14, *adică* ^{14}C , sunt utili în special pentru ușurința lor de incorporare și a mijloacelor gata de detecție. În plus, pot fi preparați compuși care sunt substituiți cu izotopi care emit pozitroni, cum ar fi ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O și ^{13}N , și ar fi utili în studiile de topografie cu emisie de pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorului de substrat.

Toate variantele izotopice ale compușilor din divulgare, radioactive sau nu, intenționează să fie cuprinse în domeniul divulgării.

Trebuie de asemenea să se înțeleagă că compușii care au aceeași formulă moleculară dar diferă prin natura sau secvența de legare a atomilor lor sau prin aranjamentul atomilor lor în spațiu, sunt denumiți „izomeri”. Izomerii care diferă în aranjamentul atomilor lor în spațiu sunt denumiți „stereoizomeri”, de exemplu, diastereomeri, enantiomeri, și atropizomeri.

Stereoizomerii care nu sunt imagini în oglindă a unuia cu celălalt sunt denumiți „diastereomeri” și cei care sunt imagini în oglindă nesuperpozabile a unuia cu celălalt, sunt denumiți „enantiomeri”. Când un compus are un centru asimetric, de exemplu, este legat la patru grupări diferite, este posibilă o pereche de enantiomeri. Un enantiomer poate fi caracterizat prin configurația absolută a centrului său asimetric și este descris prin regulile de secvențiere R și S ale lui Cahn și Prelog, sau prin maniera în care molecula rotește planul luminii polarizate și denumită ca dextrogir sau levogir (*adică*, ca izomeri (+) sau respectiv (-)). Un compus chiral poate exista fie ca enantiomer individual sau fie ca amestec al acestora. Un amestec care conține proporții egale de enantiomeri este denumit un „amestec racemic”.

„Atropizomerii” se referă la stereoizomerii care apar datorită rotației împiedicate în jurul unei singure legături.

„Tautomerii” se referă la compușii care sunt forme interschimbabile ale unei structuri a unui anumit compus, și care variază în deplasarea atomilor de hidrogen și electronilor. Astfel, două structuri pot fi în echilibru prin mișcarea electronilor π și a unui atom (uzual H). De exemplu, enolii și cetonele sunt tautomeri deoarece sunt rapid interconverțiți prin tratament fie cu acid, fie cu bază. Un alt exemplu de tautomerism îl constituie formele aci și nitro de fenil nitrometan, care sunt formate în mod asemănător prin tratament cu acid sau cu bază.

Formele tautomerice pot fi relevante în obținerea reactivității chimice și activității biologice optime a unui compus de interes.

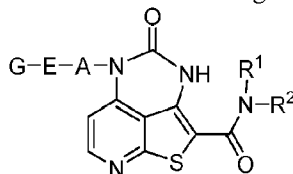
Compușii acestei divulgări pot posedea unul sau mai multe centre asimetrice; astfel de compuși pot fi prin urmare produși ca stereoizomeri individuali (*R*) sau (*S*) sau ca amestecuri ale acestora.

În afară de cazul când se indică altfel, descrierea sau denumirea unui anumit compus în specificație și revendicări, intenționează să includă atât enantiomerii individuali cât și amestecurile, racemice sau altfel, ale acestora. În prezenta divulgare, orice valență deschisă care

apare pe un atom de carbon, oxigen, sau azot în orice structură descrisă aici indică prezența unui atom de hidrogen. Unde există un centru chiral într-o structură, dar nici o stereochimie specifică nu este prezentată pentru acel centru, ambii enantiomeri, separați sau ca amestec, sunt cuprinși de acea structură. Metodele pentru determinarea stereochemiei și separarea stereoisomerilor sunt bine

5 cunoscute în domeniu.

Prezența divulgare este direcționată spre compuși cu formula (I):



(I)

in care

R¹ este H sau alchil C₁₋₆;

- 10 R² este selectat din grupul constând din: alcC₀₋₆-cicloalchil substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); NR⁶R⁷; OH; CN; oxo; O-alchil C₁₋₆; halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-OH; cicloalchil C₃₋₆; alcaril C₁₋₆; SO₂alchil C₁₋₆; SO₂alchenil C₂₋₆; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-O-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-cicloalchil C₃₋₆; NR⁸-C(O)H; NR⁸-C(O)-cicloalchil C₃₋₆; NR⁸-C(O)-haloalchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alchinil; NR⁸-C(O)-aril C₆₋₁₀; NR⁸-C(O)-heteroaril; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-CN; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-OH; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-SO₂-alchil C₁₋₆; NR⁸-₁₋₆; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, în care alcC₁₋₆ este substituit opțional cu un membru selectat din grupul constând din: OH, Oalchil C₁₋₆, și NR⁶R⁷; și
- 15 NR⁸-C(O)-alcC₀₋₆-heterocicloalchil în care alcC₀₋₆ este substituit opțional cu oxo și heterocicloalchilul este substituit opțional cu alchil C₁₋₆;
- 20 în care R⁶ și R⁷ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, C(O)H, și CN;

R³ este selectat din grupul constând din: H, CN, halogen, haloalchil C₁₋₆, și alchil C₁₋₆;

- 25 R⁴ și R⁵ sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alcC₀₋₆-NR⁶R⁷; alcC₁₋₆-OH; alcC₀₋₆-cicloalchil C₃₋₆ substituit opțional cu alchil C₁₋₆; halogen; alchil C₁₋₆; Oalchil C₁₋₆; NR⁶R⁷; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-NH-alcC₀₋₆-O-alchil C₁₋₆; alcC₀₋₆-heterocicloalchil substituit opțional cu C(O)alchil C₁₋₆ sau alchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-NHSO₁-alchil C₁₋₆; alcC₁₋₆-SO₂-alchil C₁₋₆; NHC(O)-alchil C₁₋₆; și agent de legătură-PEG-Biotină;

R⁸ este H sau alchil C₁₋₆;

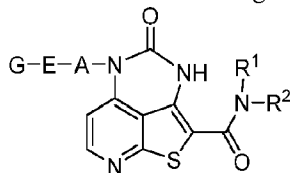
- 30 A este selectat din grupul constând din: o legătură; piridil; fenil; naptalenil; pirimidinil; pirazinil; piridazinil; benzo[d][1,3]dioxolil substituit opțional cu halogen; benzotiofenil; și pirazolil; substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: alchil C₁₋₆; halogen; SF₅; Oalchil C₁₋₆; C(O)-alchil C₁₋₆; și haloalchil C₁₋₆;

E este selectat din grupul constând din: O, o legătură, C(O)-NH, CH₂, și CH₂-O;

- 35 G este selectat din grupul constând din: H; cicloalchil C₃₋₆; fenil; tiofenil; alchil C₁₋₆; pirimidinil; piridil; piridazinil; benzofuranil; haloalchil C₁₋₆; heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen; fenil-CH₂-O-fenil; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂alchil C₁₋₆; și OH; în care fenil, piridil, piridazinil, benzofuranil, sau tiofenil sunt substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: halogen; alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, Ohaloalchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, alchil OC₁₋₆, CN, OH, alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, C(O)-NR⁶R⁷, și C(O)-alchil C₁₋₆; și

- 40 stereoisomeri și variante izotopice ale acestora; și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

Prezența divulgare este de asemenea direcționată spre compuși cu formula (I):



(I)

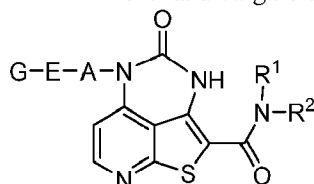
45

in care

R¹ este H sau alchil C₁₋₆;

- R^1 și R^2 , împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați, formează un inel substituit opțional care este un inel pirolidinil sau un inel piperidinil;
 în care inelul pirolidinil sau inelul piperidinil formate din alăturarea lui R^1 și R^2 sunt substituite opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din:
- 5 $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; oxo; O-alchil C_{1-6} ; halogen; alchil C_{1-6} ; haloalchil C_{1-6} ; alc C_{1-6} -OH; cicloalchil C_{3-6} ; alcaril C_{1-6} ; SO_2 alchil C_{1-6} ; SO_2 alchenil C_{2-6} ; $-NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-NR^6R^7$; $NR^8-C(O)-alchil C_{1-6}$; $NR^8-C(O)-O-alchil C_{1-6}$; $NR^8-C(O)-cicloalchil C_{3-6}$; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)-alchil C_{1-6}$; $NR^8-C(O)-cicloalchil C_{3-6}$; $NR^8-C(O)-haloalchil C_{1-6}$; $NR^8-C(O)-alchilil$; $NR^8-C(O)-aril C_{6-10}$; $NR^8-C(O)-heteroaril$; $NR^8-C(O)-alc C_{1-6}-CN$; $NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-OH$; $NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-SO_2-alchil C_{1-6}$; $NR^8-C(O)-O-alchil C_{1-6}$; $NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-NR^6R^7$; $NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-O-alchil C_{1-6}$ in care alc C_{1-6} este substituit opțional cu OH, Oalchil C_{1-6} , sau NR^6R^7 ; și $NR^8-C(O)-alcC_{0-6}-heterocicloalchil$ in care alc C_{0-6} este substituit opțional cu oxo și heterocicloalchilul este substituit opțional cu alchil C_{1-6} ;
- 10 in care R^6 și R^7 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constand din: H, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , C(O)H, și -CN;
- 15 R^3 este selectat din grupul constand din: H, CN, halogen, haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} ;
- R^4 și R^5 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alc $C_{0-6}-NR^6R^7$; alc $C_{1-6}-OH$; alc $C_{0-6}-cicloalchil C_{3-6}$ substituit opțional cu alchil C_{1-6} ; halogen; alchil C_{1-6} ; -Oalchil C_{1-6} ; NR^6R^7 ; alc $C_{1-6}-O-alchil C_{1-6}$; alc $C_{1-6}-NH-alcC_{0-6}-O-alchil C_{1-6}$; alc $C_{0-6}-heterocicloalchil$ substituit opțional cu C(O)alchil C_{1-6} sau alchil C_{1-6} ; alc $C_{1-6}-NH-SO_1-alchil C_{1-6}$; aalc $C_{1-6}-SO_2-alchil C_{1-6}$; NHC(O)-alchil C_{1-6} ; sau agent de legătură-PEG-Biotină;
- 20 R^8 este H sau alchil C_{1-6} ;
- A este selectat din grupul constând din: o legătură; piridil; fenil; naptalenil; pirimidinil; pirazinil; piridazinil; benzo[d][1,3]dioxolil substituit opțional cu halogen; benzotiofenil; sau pirazolil; substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din
- 25 alchil C_{1-6} , halogen, SF_5 , Oalchil C_{1-6} , C(O)-alchil C_{1-6} , și haloalchil C_{1-6} ;
- E este selectat din grupul constând din: O, o legătură, C(O)-NH, CH_2 , și CH_2-O ;
- G este selectat din grupul constand din: H; cicloalchil C_{3-6} ; fenil; tiofenil; alchil C_{1-6} ; pirimidinil; piridil; piridazinil; benzofuranil; -haloalchil C_{1-6} ; heterocicloalchil care conține un heteroatom de
- 30 oxigen; fenil- CH_2-O -fenil; alc $C_{1-6}-O-alchil C_{1-6}$; NR^6R^7 ; SO_2 alchil C_{1-6} ; sau OH; in care fenil, piridil, piridazinil, benzofuranil, sau tiofenil sunt substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Ohaloalchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , Oalchil C_{1-6} , CN, OH, alc $C_{1-6}-O-alchil C_{1-6}$, C(O)- NR^6R^7 , și C(O)-alchil C_{1-6} ; și
- 35 stereoisomeri și variantele izotopice ale acestora; și
- săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

Prezenta divulgare este de asemenea direcționată spre compușii cu formula (I):



(I)

- in care
- 40 R^1 este H;
- R^2 este selectat din grupul constand din: CH_2 -ciclohexil, in care ciclohexilul este substituit opțional cu OH; 3-hidroxiadamantan-1-il; și cicloalchil C_{3-6} substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: OH, halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Oalchil C_{1-6} , CN, NR^6R^7 , $NR^8-C(O)H$, $NR^8-C(O)-alchil C_{1-6}$, $NR^8-C(O)-haloalchil C_{1-6}$, $NR^8-C(O)-O-alchil C_{1-6}$, $NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-OH$, $NR^8-C(O)-alcC_{1-6}-NR^6R^7$, și $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; in care
- 45 R^3 este selectat din grupul constand din: H, CN, halogen, haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} ;
- R^4 și R^5 sunt fiecare selectați in mod independent din grupul constand din: H; alc $C_{0-6}-NR^6R^7$; alc $C_{1-6}-O-alchil C_{1-6}$; cicloalchil C_{3-6} ; heterocicloalchil substituit opțional cu alchil C_{1-6} ; și -agent de legătură-PEG-Biotină;
- 50 R^6 și R^7 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constand din: H, alchil C_{1-6} , C(O)H, și CN; și
- R^8 este H;

sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați, formează un inel pirolidinil substituit opțional cu NR^6R^7 , unde R^6 și R^7 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H; alchil C_{1-6} ; $NR^8-C(O)-$ alchil C_{1-6} ; și $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, în care R^3 este H sau CN, R^4 este H și R^5 este H sau ciclopropil;

- 5 A este selectat din grupul constând din: piridil; fenil; pirimidinil; pirazinil; piridin-2(1H)-onă; și piridazinil; în care A este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și Oalchil C_{1-6} ;

E este selectat din grupul constând din: O, o legătură, și CH_2 ;

- 10 G este selectat din grupul constând din: H; halogen; alchil C_{1-6} ; haloalchil C_{1-6} ; NH(alchil C_{1-6}); cicloalchil C_{3-6} ; fenil; pirimidinil; piridil; piridazinil; piridin-2(1H)-onă; heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen; și fenil- CH_2-O -fenil, în care -O-fenilul este substituit cu CN; în care fenil, piridil, piridazinil, și piridin-2(1H)-ona sunt substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Ohaloalchil C_{1-6} , și Oalchil C_{1-6} ; și

- 15 stereoisomeri sau variantele izotopice ale acestora; și săruri acceptabile farmaceutice ale acestora.

În conformitate cu divulgarea, R^1 este H sau alchil C_{1-6} . În unele aspecte, R^1 este alchil C_{1-6} , de exemplu, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, s-butil, sau t-butil. În aspectele preferate, R^1 este H.

- 20 În conformitate cu divulgarea, R^2 este un radical alc C_{0-6} -cicloalchil care poate fi nesubstituit. În alte aspecte ale divulgării, R^2 este un radical alc C_{0-6} -cicloalchil substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil 1 sau 2 substituenți, mai preferabil 1 substituent. În acele realizări în care R^2 este alc C_{0-6} -cicloalchil, cicloalchilul este direct atașat la compusul cu Formula (I) printr-o legătură. În acele aspecte în care R^2 este un radical alc C_{1-6} -cicloalchil, radicalul cicloalchil este
25 atașat la compusul cu Formula (I) printr-un agent de legătură alifatic având 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 atomi de carbon, în care alc C_{1-6} include, de exemplu, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $CH(CH_3)-CH_2-$, și $-C(CH_3)_2-$. În aspectul preferat, R^2 este alc C_{0-1} -cicloalchil, de exemplu alc C_{0-6} -cicloalchil (adică, cicloalchil) sau alc C_{1-6} -cicloalchil (adică, CH_2 -cicloalchil).

- 30 În aspectele preferate, radicalul R^2 cicloalchil este un cicloalchil cu 3, 4, 5, 6, sau 10 membri, preferabil un cicloalchil cu 5 sau cu 6 membri, cu un cicloalchil cu 5 membri fiind cel mai preferat.

- În unele aspecte ale divulgării, R^2 este alc C_{0-6} -cilopropil, preferabil alc C_{0-6} -cilopropil sau alc C_{1-6} -cilopropil, substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți cum s-a enumerat aici. În mai multe aspecte preferate, R^2 este alc C_{0-6} -cilopropil, preferabil alc C_{0-6} -cilopropil sau alc C_{1-6} -cilopropil,
35 substituit cu 1 sau 2 substituenți cum s-a enumerat aici. Substituenții pot fi atașați în orice poziție pe inelul cilopropil.

- În unele aspecte ale divulgării, R^2 este alc C_{0-6} -cilobutil, preferabil alc C_{0-6} -cilobutil sau alc C_{1-6} -cilobutil, substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți cum s-a enumerat aici. În mai multe aspecte preferate, R^2 este alc C_{0-6} -cilobutil, preferabil alc C_{0-6} -cilobutil sau alc C_{1-6} -cilobutil, substituit
40 cu 1 sau 2 substituenți cum s-a enumerat aici. Substituenții pot fi atașați în orice poziție pe inelul cilobutil.

- În aspectele preferate din divulgare, R^2 este alc C_{0-6} -ciclopentil, preferabil alc C_{0-6} -ciclopentil sau alc C_{1-6} -ciclopentil, substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți cum s-a enumerat aici. În mai multe aspecte preferate, R^2 este alc C_{0-6} -ciclopentil, preferabil alc C_{0-6} -ciclopentil sau alc C_{1-6} -ciclopentil, substituit cu 1 sau 2 substituenți cum s-a enumerat aici. Substituenții pot fi
45 atașați în orice poziție pe inelul ciclopentil.

- În unele aspecte ale divulgării, R^2 este alc C_{0-6} -ciclohexil, preferabil alc C_{0-6} -ciclohexil sau alc C_{1-6} -ciclohexil, substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți cum s-a enumerat aici. În mai multe aspecte preferate, R^2 este alc C_{0-6} -ciclohexil, preferabil alc C_{0-6} -ciclohexil sau alc C_{1-6} -ciclohexil,
50 substituit cu 1 sau 2 substituenți cum s-a enumerat aici. Substituenții pot fi atașați în orice poziție pe inelul ciclohexil.

- În unele aspecte ale divulgării, R^2 este alc C_{0-6} -adamantanil, preferabil alc C_{0-6} -adamantanil sau alc C_{1-6} -adamantanil, substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți cum s-a enumerat aici. În mai multe aspecte preferate, R^2 este alc C_{0-6} -adamantanil, preferabil alc C_{0-6} -adamantanil sau alc C_{1-6} -adamantanil, substituit cu 1 sau 2 substituenți cum s-a enumerat aici. Substituenții pot fi atașați în
55 orice poziție pe inelul adamantanil.

- În conformitate cu divulgarea, cicloalchilul R^2 poate fi nesubstituit. În unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți. În aspectele preferate, cicloalchilul R^2 este substituit cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil 1 substituent. În acele aspecte în care
60 cicloalchilul R^2 este substituit, substituenții pot fi selectați în mod independent din grupul constând din $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; oxo; O-alchil C_{1-6} ; halogen; alchil C_{1-6} ; haloalchil

C₁₋₆; alcC₁₋₆-OH; cicloalchil C₃₋₆; alcaril C₁₋₆; SO₂alchil C₁₋₆; SO₂alchenil C₂₋₆; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-O-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-cicloalchil C₃₋₆; NR⁸-C(O)H; NR⁸-C(O)-cicloalchil C₃₋₆; NR⁸-C(O)-haloalchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alchil; NR⁸-C(O)-aril C₆₋₁₀; NR⁸-C(O)-heteroaril; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-CN; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-OH; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-SO₂-alchil C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆ in care alcC₁₋₆- este substituit opțional cu OH, Oalchil C₁₋₆, sau NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alcC₀₋₆-heterocicloalchil in care - alc- este substituit opțional cu oxo și heterocicloalchil este substituit opțional cu alchil C₁₋₆; și în care R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, și R⁸ sunt cum s-au definit aici.

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu un radical oxo, de exemplu un radical oxo. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu un radical oxo, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu un halogen, de exemplu un fluor sau clor sau brom. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi halogeni, preferabil un halogen. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu un halogen, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu CN. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi CN, preferabil un CN. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu CN, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu OH. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi OH, preferabil cu un OH. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu OH, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu NR⁶R⁷ in care R⁶ și R⁷ sunt fiecare in mod independent H; alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆; C(O)H; sau CN. In aspectele preferate, R⁶ și R⁷ sunt fiecare in mod independent H sau alchil C₁₋₆. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu NR⁶R⁷, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi alchil C₁₋₆, preferabil cu un alchil C₁₋₆. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu alchil C₁₋₆, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu alcC₁₋₆-OH, de exemplu, alcC₁₋₅-OH, alcC₁₋₄-OH, alcC₁₋₃-OH, alcC₁₋₂-OH, sau alcC₁-OH, in care radicalul -OH poate fi atașat la orice carbon al grupării alcC₁₋₆, preferabil la carbonul ω. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi alcC₁₋₆-OH, preferabil cu un alcC₁₋₆-OH. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu alcC₁₋₆-OH, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi Oalchil C₁₋₆, preferabil cu un Oalchil C₁₋₆. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu Oalchil C₁₋₆, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu un radical cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, un radical ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi cicloalchil C₃₋₆, preferabil cu un cicloalchil C₃₋₆. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu cicloalchil C₃₋₆, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu alcaril C₁₋₆, de exemplu, benzil (adică, CH₂-fenil). In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi alcaril C₁₋₆, preferabil cu un alcaril C₁₋₆. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu alcaril C₁₋₆, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu SO₂alchil C₁₋₆, de exemplu, SO₂alchil C₁₋₅, SO₂alchil C₁₋₄, SO₂alchil C₁₋₃, SO₂alchil C₁₋₂, sau SO₂alchil C₁. In unele aspecte, cicloalchilul R² este substituit cu unul sau cu doi SO₂alchil C₁₋₆, preferabil cu un SO₂alchil C₁₋₆. In acele aspecte in care cicloalchilul R² este substituit cu SO₂alchil C₁₋₆, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R².

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu SO_2 alchenil C_{2-6} , de exemplu, - SO_2 alchenil C_{2-5} , SO_2 alchenil C_{2-4} , SO_2 alchenil C_{2-3} , sau SO_2 alchenil C_2 . In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi SO_2 alchenil C_{2-6} , preferabil cu un SO_2 alchenil C_{2-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu SO_2 alchenil C_{2-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)H$ in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)H$, preferabil cu un $NR^8-C(O)H$. In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)H$, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-5} , $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-4} , $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-3} , $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-2} , sau $NR^8-C(O)$ -alchil C_1 , in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspect preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -cicloalchil C_{3-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -ciclopropil, $NR^8-C(O)$ -ciclobutil, $NR^8-C(O)$ -ciclopentil, sau $NR^8-C(O)$ -ciclohexil, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -cicloalchil C_{3-6} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -cicloalchil C_{3-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -cicloalchil C_{3-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu haloalchil C_{1-6} , de exemplu, haloalchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-3} , haloalchil C_{1-2} , sau haloalchil C_1 , incluzand CF_3 , CH_2CH_2F , și altele asemenea. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau doi haloalchil C_{1-6} , preferabil cu un haloalchil C_{1-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu haloalchil C_{1-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-5} , $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-4} , $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-3} , $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-2} , sau $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_1 , incluzand $NR^8-C(O)-CF_3$, $NR^8-C(O)-CH_2CH_2F$, și altele asemenea, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-6} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-5} , $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-4} , $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-3} , sau $NR^8-C(O)$ -alchinil C_2 , in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-6} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alchinil C_{2-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -aril C_{6-10} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -fenil sau $NR^8-C(O)$ -naptalenil, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -aril C_{6-10} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -aril C_{6-10} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -aril C_{6-10} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -heteroaril, de exemplu, $NR^8-C(O)$ -pirolil, $NR^8-C(O)$ -tienil, $NR^8-C(O)$ -oxazolil, $NR^8-C(O)$ -pirazolil, $NR^8-C(O)$ -piridil, $NR^8-C(O)$ -pirimidinil, și altele asemenea, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -heteroaril, preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -

heteroaril. In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -heteroaril, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

5 In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -CN, de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-5} -CN, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-4} -CN, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-3} -CN, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-2} -CN, sau $NR^8-C(O)$ -alc C_1 -CN, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -CN, preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -CN. In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -CN, inelul cicloalchil
10 poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -OH, de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-5} -OH, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-4} -OH, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-3} -OH, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-2} -OH, sau $NR^8-C(O)$ -alc C_1 -OH, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil
15 C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -OH, preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -OH. In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -OH, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

20 In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -SO $_2$ -alchil C_{1-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-5} -SO $_2$ -alchil C_{1-5} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-4} -SO $_2$ -alchil C_{1-4} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-3} -SO $_2$ -alchil C_{1-3} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-2} -SO $_2$ -alchil C_{1-2} , sau $NR^8-C(O)$ -alc C_1 -SO $_2$ -alchil C_1 , in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi
25 $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -SO $_2$ -alchil C_{1-6} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -SO $_2$ -alchil C_{1-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -SO $_2$ -alchil C_{1-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-5} , $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-4} , $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-3} , $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-2} , sau $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_1 , in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-6} , preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-6} . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -O-alchil
30 C_{1-6} , inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -NR $^6R^7$, de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-5} -NR $^6R^7$, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-4} -NR $^6R^7$, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-3} -NR $^6R^7$, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-2} -NR $^6R^7$, sau $NR^8-C(O)$ -alc C_1 -NR $^6R^7$, in care R^6 și R^7 sunt fiecare in mod independent H; alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 ; cicloalchil C_{3-6} , de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil; C(O)H, sau CN. In aspectele preferate, R^6 și R^7 sunt fiecare in mod independent H, alchil C_{1-6} ; sau cicloalchil C_{3-6} , cu H și alchil C_{1-6} fiind preferați, și H și alchil C_{1-2} fiind mai preferați. În aceste realizări, R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In unele
45 aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -NR $^6R^7$, preferabil cu un $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -NR $^6R^7$. In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -NR $^6R^7$, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} , de exemplu, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-5} -O-alchil C_{1-5} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-4} -O-alchil C_{1-4} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-3} -O-alchil C_{1-3} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-2} -O-alchil C_{1-2} , sau $NR^8-C(O)$ -alc C_1 -O-alchil C_1 , in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In anumite aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} , alc C_{1-6} - este substituit opțional cu OH; Oalchil C_{1-6} , de exemplu, Oalchil C_{1-5} , Oalchil C_{1-4} ,
50 Oalchil C_{1-3} , Oalchil C_{1-2} , sau Oalchil C_1 ; sau NR $^6R^7$, in care R^6 și R^7 sunt fiecare in mod independent H; alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , sau alchil C_1 ; cicloalchil C_{3-6} ; C(O)H; sau CN. In aspectele preferate, R^6 și R^7 sunt fiecare in mod independent H, alchil C_{1-6} ; sau cicloalchil C_{3-6} , cu H și alchil C_{1-6} fiind preferați, și H și alchil C_{1-2} fiind mai preferați. În unele aspecte, alc C_{1-6} - a radicalului $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} este substituit cu OH. In alte
55 aspecte, alc C_{1-6} - este substituit cu Oalchil C_{1-6} , de exemplu, Oalchil C_{1-5} , Oalchil C_{1-4} , Oalchil C_{1-3} , Oalchil C_{1-2} , sau Oalchil C_1 . In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu unul sau cu doi

$\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-O-alchil C}_{1-6}$, preferabil cu un $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-O-alchil C}_{1-6}$. In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-O-alchil C}_{1-6}$, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

5 In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-6}\text{-heterocicloalchil}$, de exemplu, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-5}\text{-heterocicloalchil}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-4}\text{-heterocicloalchil}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-3}\text{-heterocicloalchil}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-2}\text{-heterocicloalchil}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-1}\text{-heterocicloalchil}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_1\text{-heterocicloalchil}$, sau $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_0\text{-heterocicloalchil}$, in care R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele
10 preferate, R^8 este H. Grupările heterocicloalchil substituente preferate includ tetrahidrofuranil, piperidinil, pirolidinil, și altele asemenea. În anumite aspecte în care cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-heterocicloalchil}$ alcC_{1-6} este substituit opțional cu oxo. In anumite aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{0-6}\text{-heterocicloalchil}$, radicalul heterocicloalchil substituent poate fi nesubstituit sau substituit cu alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este
15 substituit cu $\text{C(O)-alcC}_{0-6}\text{-heterocicloalchil}$, inelul cicloalchil R^2 poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In unele aspecte, cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$, in care R^3 , R^4 , și R^5 sunt cum s-a descris aici și R^8 este H sau alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} ,
20 alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In aspectele preferate, R^8 este H. In aceste aspecte, R^3 este H; CN; halogen; haloalchil C_{1-6} ; sau alchil C_{1-6} . În unele realizări, R^3 este H. In alte aspecte, R^3 este CN. În încă alte aspecte, R^3 este halogen, de exemplu F sau Cl. În încă alte aspecte, R^3 este haloalchil C_{1-6} , de exemplu, haloalchil C_{1-5} , haloalchil C_{1-4} , haloalchil C_{1-3} , haloalchil C_{1-2} , sau haloalchil C_1 , incluzand CF_3 , CH_2CHF_2 , și altele asemenea. In alte aspecte, R^3 este alchil C_{1-6} , de
25 exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . In acele aspecte in care cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$, inelul cicloalchil poate fi substituit opțional cu unul sau cu doi substituenți suplimentari cum s-a definit aici pentru substituenții R^2 .

In aspect preferate, cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alchil C}_{1-6}$; sau NR^6R^7 . In mai multe aspecte preferate,
30 cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$. In alt aspect preferat, cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alchil C}_{1-6}$; sau NR^6R^7 ; in care R^6 și R^7 sunt fiecare in mod independent H sau alchil C_{1-6} .

In unele aspect preferate, R^2 este $\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$, in care ciclohexilul este substituit opțional cu OH; 3-hidroxiadamantan-1-il; sau cicloalchil C_{3-6} substituit opțional cu 1, 2, sau 3
35 substituenți fiecare selectat în mod independent din grupul constând din: OH, halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Oalchil C_{1-6} , CN, NR^6R^7 , $\text{NR}^8\text{-C(O)H}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alchil C}_{1-6}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-haloalchil C}_{1-6}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-alchil C}_{1-6}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-OH}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$, și $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$; in care R^3 este selectat din grupul constand din: H, CN, halogen, haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} ; R^4 și R^5 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; $\text{alcC}_{0-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; $\text{alcC}_{1-6}\text{-O-alchil C}_{1-6}$; cicloalchil C_{3-6} ; heterocicloalchil substituit opțional cu alchil C_{1-6} ; și -
40 agent de legătură-PEG-Biotină; R^6 și R^7 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constand din: H, alchil C_{1-6} , C(O)H , și CN; și R^8 este H. In unele aspecte, R^2 este substituit cu 1 sau 2 substituenți. În unele aspecte, R^2 este substituit cu cel puțin un substituent, preferabil 1 sau 2 substituenți, selectați în mod independent din grupul constând din OH, halogen, alchil C_{1-6} ,
45 haloalchil C_{1-6} , Oalchil C_{1-6} , și CN.

In unele aspecte preferate, R^2 este $\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$. In alte aspecte preferate, R^2 este $\text{CH}_2\text{-ciclohexil}$ in care ciclohexilul este substituit cu OH.

In unele aspecte preferate, R^2 este 3-hidroxiadamantan-1-il.

In alte aspecte preferate, R^2 este cicloalchil C_{3-6} . In unele alte aspecte preferate, R^2 este
50 cicloalchil C_{3-6} substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți. Acești substituenți pot fi selectați în mod independent din grupul constand din OH, halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , alchil OC_{1-6} , CN, NR^6R^7 , $\text{NR}^8\text{-C(O)H}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alchil C}_{1-6}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-haloalchil C}_{1-6}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-alchil C}_{1-6}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-OH}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alcC}_{1-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$, și $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$.

În acele realizări care utilizează R^4 și R^5 , ceea ce înseamnă, acele aspecte în care
55 cicloalchilul R^2 este substituit cu $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$, R^4 și R^5 sunt fiecare în mod independent H; halogen; $\text{alcC}_{0-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; alchil C_{1-6} ; Oalchil C_{1-6} ; $\text{alcC}_{0-6}\text{-cicloalchil C}_{3-6}$ substituit opțional cu alchil C_{1-6} ; $\text{alcC}_{0-6}\text{-heterocicloalchil}$ substituit opțional cu $\text{-C(O)alchil C}_{1-6}$ sau alchil C_{1-6} ; $\text{alcC}_{1-6}\text{-OH}$; $\text{alcC}_{1-6}\text{-O-alchil C}_{1-6}$; $\text{alcC}_{1-6}\text{-NH-alcC}_{0-6}\text{-O-alchil C}_{1-6}$; $\text{alcC}_{1-6}\text{-NHSO}_2\text{-alchil C}_{1-6}$; $\text{-alcC}_{1-6}\text{-SO}_2\text{-alchil C}_{1-6}$; $\text{-NHC(O)-alchil C}_{1-6}$; sau agent de legătură-PEG-Biotină.

60 În domeniul acestei divulgări, legătura dublă prezentă în $\text{-NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$ poate fi o configurație Z sau E.

În unele aspecte, nici R^4 nici R^5 nu sunt H.

În cele mai multe aspecte preferate, fiecare din R^4 și R^5 este H.

În unele aspecte, unul din R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este halogen, de exemplu F sau Cl.

5 În unele aspecte, unul din R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 .

În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este Oalchil C_{1-6} , de exemplu, Oalchil C_{1-5} , Oalchil C_{1-4} , Oalchil C_{1-3} , Oalchil C_{1-2} , sau Oalchil C_1 .

10 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{0-6} -cicloalchil C_{3-6} , de exemplu, alc C_{0-5} -cicloalchil C_{3-5} , alc C_{0-4} -cicloalchil C_{3-4} , alc C_{0-3} -cicloalchil C_3 , alc C_{0-2} -cicloalchil C_{3-6} , alc C_{0-1} -cicloalchil C_{3-6} , alc C_0 -cicloalchil C_{3-6} sau alc C_1 -cicloalchil C_{3-6} . În aceste aspecte, radicalul cicloalchil poate fi nesubstituit sau poate fi substituit cu alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 . Substituția poate fi o substituție spiro sau o substituție non-spiro.

15 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{0-6} -heterocicloalchil, de exemplu, alc C_{1-6} -heterocicloalchil, alc C_{0-4} -heterocicloalchil, alc C_{0-3} -heterocicloalchil, alc C_{0-2} -heterocicloalchil, alc C_{0-1} -heterocicloalchil, alc C_1 -heterocicloalchil, sau alc C_0 -heterocicloalchil. În aceste aspecte, substituentul heterocicloalchil este preferabil un heterocicloalchil care conține oxigen, de exemplu, tetrahidropirani, tetrahidrofuran, sau oxetani. În alte aspecte, heterocicloalchilul este un heterocicloalchil care conține azot, de exemplu, pirolidin, aziridin, sau piperidin. În anumite aceste aspecte, substituentul heterocicloalchil poate fi substituit cu C(O)alchil C_{1-6} , de exemplu, C(O)alchil C_{1-5} , C(O)alchil C_{1-4} , C(O)alchil C_{1-3} , C(O)alchil C_{1-2} , sau C(O)alchil C_1 . În alte aspecte, substituentul heterocicloalchil poate fi substituit cu alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 .

20 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{1-6} -OH, de exemplu, alc C_{1-5} -OH, alc C_{1-4} -OH, alc C_{1-3} -OH, alc C_{1-2} -OH, sau alc C_1 -OH. Radicalul OH poate fi atașat la orice carbon al grupării alc C_{1-6} , preferabil la carbonul ω .

30 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{0-6} -NR 6 R 7 , de exemplu, alc C_{0-5} -NR 6 R 7 , alc C_{0-4} -NR 6 R 7 , alc C_{0-3} -NR 6 R 7 , alc C_{0-2} -NR 6 R 7 , alc C_{0-1} -NR 6 R 7 , alc C_1 -NR 6 R 7 , sau alc C_0 -NR 6 R 7 , în care R 6 și R 7 sunt fiecare în mod independent H; alchil C_{1-6} , de exemplu, alchil C_{1-5} , alchil C_{1-4} , alchil C_{1-3} , alchil C_{1-2} , sau alchil C_1 ; cicloalchil C_{3-6} , de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil; C(O)H; sau CN. În aspectele preferate, R 6 și R 7 sunt fiecare în mod independent H; alchil C_{1-6} ; sau cicloalchil C_{3-6} , mai preferabil, R 6 și R 7 sunt fiecare în mod independent H sau alchil C_{1-6} .

35 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} , de exemplu, alc C_{1-5} -O-alchil C_{1-5} , alc C_{1-4} -O-alchil C_{1-4} , alc C_{1-3} -O-alchil C_{1-3} , alc C_{1-2} -O-alchil C_{1-2} , sau alc C_1 -O-alchil C_1 .

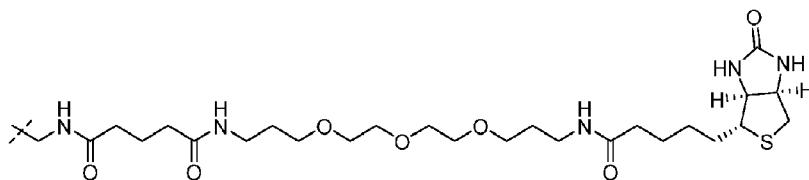
40 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{1-6} -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_{1-6} , de exemplu, alc C_{1-5} -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_{1-5} , alc C_{1-4} -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_{1-4} , alc C_{1-3} -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_{1-3} , alc C_{1-2} -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_{1-2} , alc C_1 -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_1 , alc C_{1-5} -NH-alc C_{0-6} -O-alchil C_{1-5} , alc C_{1-4} -NH-alc C_{1-5} -O-alchil C_{1-4} , alc C_{1-3} -NH-alc C_{1-4} -O-alchil C_{1-3} , alc C_{1-2} -NH-alc C_{1-3} -O-alchil C_{1-2} , alc C_1 -NH-alc C_{1-2} -O-alchil C_1 , sau alc C_{1-6} -NH-alc C_0 -O-alchil C_{1-6} .

45 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{1-6} -NHSO $_2$ -alchil C_{1-6} , de exemplu, alc C_{1-5} -NHSO $_2$ -alchil C_{1-5} , alc C_{1-4} -NHSO $_2$ -alchil C_{1-4} , alc C_{1-3} -NHSO $_2$ -alchil C_{1-3} , alc C_{1-2} -NHSO $_2$ -alchil C_{1-2} , sau alc C_1 -NHSO $_2$ -alchil C_1 .

50 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este alc C_{1-6} -SO $_2$ -alchil C_{1-6} , de exemplu, alc C_{1-5} -SO $_2$ -alchil C_{1-5} , alc C_{1-4} -SO $_2$ -alchil C_{1-4} , alc C_{1-3} -SO $_2$ -alchil C_{1-3} , alc C_{1-2} -SO $_2$ -alchil C_{1-2} , sau alc C_1 -SO $_2$ -alchil C_1 .

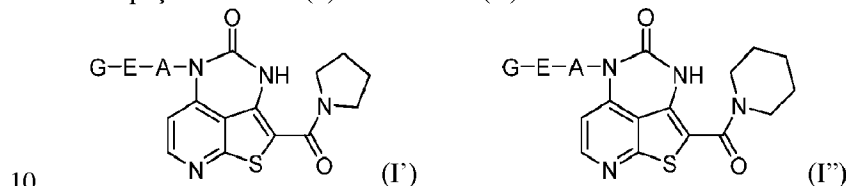
În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este NHC(O)-alchil C_{1-6} , de exemplu, NHC(O)-alchil C_{1-5} , NHC(O)-alchil C_{1-4} , NHC(O)-alchil C_{1-3} , NHC(O)-alchil C_{1-2} , sau NHC(O)-alchil C_1 .

55 În unele aspecte, unul dintre R^4 și R^5 este H. În anumite aceste aspecte, celălalt dintre R^4 și R^5 este agent de legătură-PEG-Biotină, preferabil



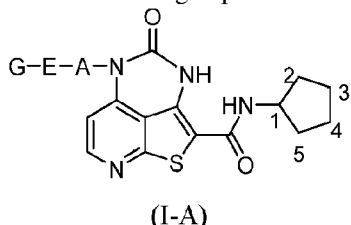
- 5 In aspectele preferate, unul dintre R^4 și R^5 este H și celălalt dintre R^4 și R^5 este alchil C_{1-6} (de exemplu, metil, t-butil); cicloalchil (de exemplu, ciclopropil); alc C_{1-6} -NR 6 R 7 (de exemplu, CH $_2$ -NH $_2$, CH $_2$ -NHCH $_3$, CH $_2$ -N(CH $_3$) $_2$, C(CH $_3$) $_2$ -NH $_2$, C(CH $_3$) $_2$ -NHCH $_3$, C(CH $_3$) $_2$ -N(CH $_3$) $_2$; alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} (de exemplu, C(CH $_3$) $_2$ -OCH $_3$, C(CH $_3$) $_2$ -OCH $_2$ CH $_3$); alc C_{0-6} -heterocicloalchil substituit cu alchil C_{1-6} (de exemplu, C(CH $_3$)-oxetanol).

In unele realizări, sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați, formează un inel substituit opțional care este un inel pirolidinil sau un inel piperidinil, de exemplu, compuși cu formula (I') sau Formula (I''):



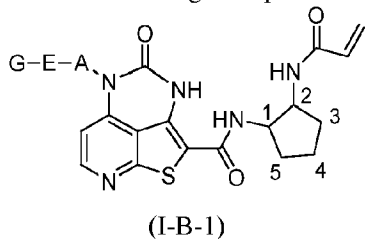
- 10 In aceste aspecte, inelul format prin alăturarea lui R^1 și R^2 poate fi nesubstituit. In unele aspecte, inelul format prin alăturarea lui R^1 și R^2 este substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți. În aspectele preferate, inelul format prin alăturarea lui R^1 și R^2 este substituit cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1 substituent. În acele aspecte în care inelul format prin alăturarea lui R^1 și R^2 este substituit, substituenții pot fi selectați în mod independent din grupul constând din NR 8 -C(O)-C(R 3)=CR 4 (R 5); NR 6 R 7 ; OH; CN; oxo; O-alchil C_{1-6} ; halogen; alchil C_{1-6} ; haloalchil C_{1-6} ; alc C_{1-6} -OH; cicloalchil C_{3-6} ; alchil C_{1-6} ; SO $_2$ alchil C_{1-6} ; SO $_2$ alchenil C_{2-6} ; NR 8 -C(O)-alc C_{1-6} -NR 6 R 7 ; NR 8 -C(O)-alchil C_{1-6} ; NR 8 -C(O)-O-alchil C_{1-6} ; NR 8 -C(O)-cicloalchil C_{3-6} ; NR 8 -C(O)H; NR 8 -C(O)-cicloalchil C_{3-6} ; NR 8 -C(O)-haloalchil C_{1-6} ; NR 8 -C(O)-alchil C_{1-6} ; NR 8 -C(O)-alchil C_{1-6} -OH; NR 8 -C(O)-alc C_{1-6} -SO $_2$ -alchil C_{1-6} ; NR 8 -C(O)-alc C_{1-6} -NR 6 R 7 ; NR 8 -C(O)-alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} în care alc C_{1-6} - este substituit opțional cu -OH, Oalchil C_{1-6} , sau NR 6 R 7 ; NR 8 -C(O)-alc C_{0-6} -heterocicloalchil în care -alc C_{0-6} - este substituit opțional cu oxo și heterocicloalchilul este substituit opțional cu alchil C_{1-6} ; și în care R 3 , R 4 , R 5 , R 6 , R 7 , și R 8 sunt cum s-au definit aici.

- 25 Un subgen preferat cu formula (I) este un compus cu formula (IA):

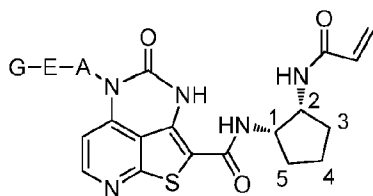


în care inelul ciclopentil este substituit în poziția 2 cu oricare dintre substituenții R 2 definiți aici.

Alte subgenuri preferate cu formula (I) sunt:



- 30 și



(I-B-2)

În domeniul divulgării, A poate fi o legătură. De asemenea în domeniul divulgării, A poate fi piridil; fenil; naptalenil; pirimidinil; pirazinil; piridazinil; benzo[d][1,3]dioxolil substituit opțional cu halogen; benzotiofenil; sau pirazolil. De asemenea în divulgare, A poate fi piridil; fenil; pirimidinil; pirazinil; piridin-2(1H)-onă, sau piridazinil. De asemenea în conformitate cu divulgarea, oricare dintre radicalii A (excluzând o legătură) poate fi nesubstituit sau substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; halogen, de exemplu F sau Cl; SF₅; Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁; C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁; și haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzând CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Preferabil, radicalii A pot fi substituiți cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil 1 sau 2 substituenți, selectați în mod independent din grupul constând din halogen, alchil C₁₋₆, haloalchil C₁₋₆, și Oalchil C₁₋₆.

În unele aspecte, A este piridil. Piridilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel, dar preferabil el este atașat pe carbonul din pozițiile 2 sau 3. Preferabil, piridilul este substituit cu unul sau doi substituenți, preferabil cu un substituent. Substituentul piridilului poate fi atașat la orice atom de carbon din inel al inelului piridil. În acele realizări în care piridilul este atașat la compusul cu Formula (I) pe carbonul din poziția 3, substituentul este preferabil atașat la piridilul din pozițiile 2 sau 4. Piridilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil din inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Piridilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil din inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Piridilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil din inel cu SF₅. Piridilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil din inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Piridilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil din inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Piridilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil din inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzând CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Substituenții preferați în care A este piridil includ alchil C₁₋₆, cu alchil C₁ fiind cel mai preferat, și cu un substituent alchil C₁ fiind mai preferat. Alți substituenți preferați includ halogen, în particular F și Cl.

În unele aspecte, A este fenil. Preferabil, fenilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Fenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Fenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Fenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu -SF₅. Fenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Fenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Fenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzând CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Substituentul fenilului poate fi atașat la orice inel atom de carbon al inelului fenil, preferabil orto în punctul de atașare al radicalului fenil la compusul cu Formula (I). Substituenții preferați în care A este fenil includ alchil C₁₋₆, cu alchil C₁ fiind cel mai preferat. Alți substituenți preferați includ halogen, în particular F și Cl.

În unele aspecte, A este naptalenil. Preferabil, naptalenilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Naptalenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Naptalenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Naptalenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu SF₅. Naptalenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil în inel cu Oalchil C₁₋₆, de

exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Naptalenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Naptalenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Naptalenilul poate fi atașat prin oricare din atomii săi de carbon la compusul cu Formula (I). Substituentul de naptalenil poate fi atașat la orice atom de carbon disponibil din inelul naptalenil, preferabil orto in punctul de atașare al radicalului naptalenil la compusul cu Formula (I). Substituenții preferați în care A este naptalenil includ alchil C₁₋₆, cu alchil C₁ fiind cel mai preferat. Alți substituenți preferați includ halogen, în particular F și Cl.

In unele aspecte, A este pirimidinil. Pirimidinilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel. Preferabil, pirimidinilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Pirimidinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Pirimidinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu SF₅. Pirimidinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Substituenții preferați în care A este pirimidinil includ alchil C₁₋₆, cu alchil C₁ fiind cel mai preferat. Alți substituenți preferați includ halogen, în particular F și Cl.

In unele aspecte, A este pirazinil. Pirazinilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel. Preferabil, pirazinilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Pirazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Pirazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Pirazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu SF₅. Pirazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Pirazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Pirazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Substituenții preferați în care A este pirazinil includ alchil C₁₋₆, cu alchil C₁ fiind cel mai preferat. Alți substituenți preferați includ halogen, în particular F și Cl.

In unele aspecte, A este piridazinil. Piridazinilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel. Preferabil, piridazinilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Piridazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Piridazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu SF₅. Piridazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea. Substituenții preferați în care A este piridazinil includ alchil C₁₋₆, cu alchil C₁ fiind cel mai preferat. Alți substituenți preferați includ halogen, în particular F și Cl.

In unele aspecte, A este benzo[d][1,3]dioxolil. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi nesubstituit sau poate fi substituit cu unul sau doi halogeni, preferabil F. Preferabil, benzo[d][1,3]dioxolilul este substituit cu unul sau cu doi alți substituenți. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Benzo[d][1,3]dioxolilul

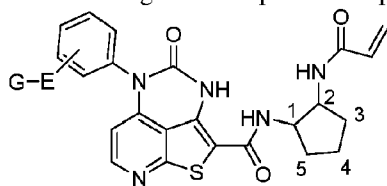
poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu -SF₅. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Benzo[d][1,3]dioxolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea.

În unele aspecte, A este benzotiofenil. Benzotiofenilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel. Preferabil, benzotiofenilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Benzotiofenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Benzotiofenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Benzotiofenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu SF₅. Benzotiofenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Benzotiofenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Benzotiofenilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea.

În unele aspecte, A este pirazolil. Pirazolilul poate fi atașat la oricare dintre compușii cu formula (I) (sau subgenurile acestora) prin orice atom de carbon din inel. Preferabil, pirazolilul este substituit cu unul sau cu doi substituenți, preferabil cu un substituent. Pirazolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Pirazolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu halogen, de exemplu F sau Cl. Pirazolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu SF₅. Pirazolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Pirazolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁. Pirazolilul poate fi substituit la orice atom de carbon disponibil in inel cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzand CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea.

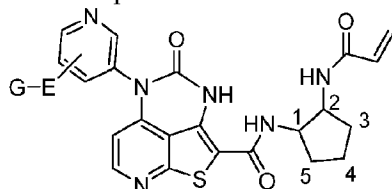
In aspectele preferate, A este un radical fenil, piridil, pirimidil, sau pirazinil nesubstituit sau substituit, cu piridilul fiind in special preferat. In acele aspecte in care radicalul fenil, piridil, pirimidil, sau pirazinil este substituit, substituenții preferați includ alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil) și halogen (de exemplu, F sau Cl).

Subgenurile suplimentare preferate cu formula (I) sunt:



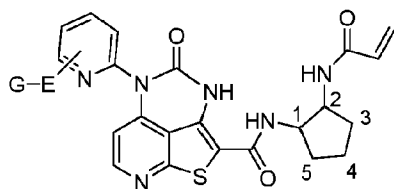
(I-D)

în care radicalul fenil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



(I-E)

în care radicalul piridil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



(I-F)

în care radicalul piridil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.

- 5 În conformitate cu divulgarea, E este O, o legătură, C(O)-NH, CH₂, sau CH₂-O. Radicalul E poate fi atașat prin orice atom de carbon disponibil la radicalul A. Radicalul E poate fi de asemenea atașat prin orice atom de carbon disponibil la radicalul G.

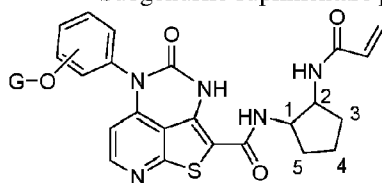
În unele aspecte, E este O, o legătură, sau CH₂. În aspectele preferate, E este O. În alte aspecte preferate, E este o legătură.

- 10 În unele aspecte ale divulgării, E este C(O)-NH, în care radicalul A-E-G este A-C(O)-NH-G.

În alte aspecte ale divulgării, E este CH₂.

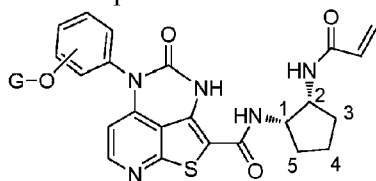
În încă alte aspecte ale divulgării, E este CH₂-O, în care radicalul A-E-G este A-CH₂-O-G.

Subgenurile suplimentare preferate cu formula (I) sunt:



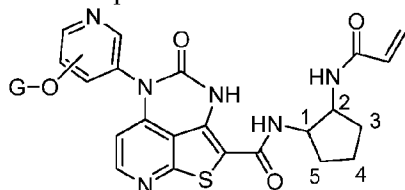
(I-G-1)

- 15 în care radicalul fenil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



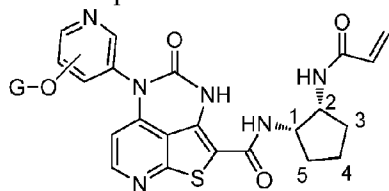
(I-G-2)

- 20 în care radicalul fenil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



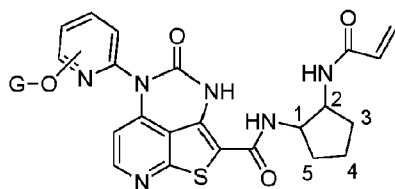
(I-H-1)

în care radicalul piridil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



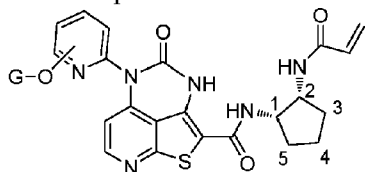
(I-H-2)

- 25 în care radicalul piridil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



(I-J-1)

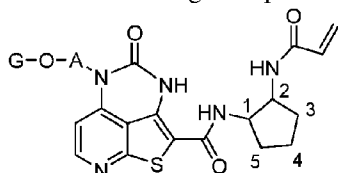
în care radicalul piridil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.



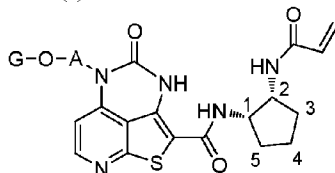
(I-J-2)

- 5 în care radicalul piridil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1 sau 2 substituenți la orice atom de carbon disponibil.

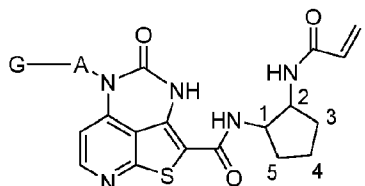
Alte subgenuri preferate cu formula (I) sunt:



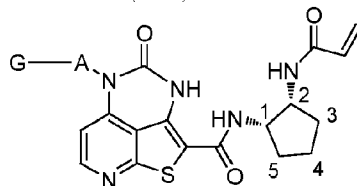
(I-K-1)



(I-K-2)



(I-L-1)



(I-L-2)

- 10 În conformitate cu divulgarea, G este H; halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; NH(alchil C₁₋₆); cicloalchil C₃₋₆; fenil; pirimidinil; piridil; piridazinil; piridin-2(1H)-onă; heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen; și fenil-CH₂-O-fenil, în care -O-fenil este substituit cu CN; în care fenil; piridil; piridazinil; și piridin-2(1H)-onă sunt substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: halogen, alchil C₁₋₆,
15 haloalchil C₁₋₆, haloalchil OC₁₋₆, și Oalchil C₁₋₆.

- De asemenea în conformitate cu divulgarea, G este H; cicloalchil C₃₋₆; fenil; tiofenil; alchil C₁₋₆; pirimidinil; piridil; piridazinil; benzofuranil; haloalchil C₁₋₆; heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen; fenil-CH₂-O-fenil; alc_{C1-6}-O-alchil C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂alchil C₁₋₆; sau OH; în care fenil; piridil; piridazinil; pirimidinil; benzofuranil; sau tiofenil este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alc C₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆.

În unele aspecte, G este H.

- În alte aspecte, G este cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau
25 ciclohexil.

În unele aspecte, G este alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁.

În unele aspecte, G este haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁, incluzând CF₃, CH₂CH₂F, și altele asemenea.

- În alte aspecte, G este un heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen, de
30 exemplu, tetrahidropiraniil, tetrahidrofuranil, sau oxetanil.

- În aspect preferate, G este fenil-CH₂-O-fenil. În aceste aspecte, fenil-CH₂-O-fenil poate fi nesubstituit sau substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil 1 sau 2 substituenți, mai preferabil 1 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alc_{C1-6}-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶k⁷; și
35 C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alc_{C1-6}-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶k⁷; și

C(O)-alchil C₁₋₆. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu halogen, de exemplu F sau Cl. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului -fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁.
 5 Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu haloalchil OC₁₋₆, de exemplu, Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁.
 10 Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu CN. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu OH. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-
 15 O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu C(O)-NR⁶R⁷, in care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare in mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare in mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅,
 20 alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Unul sau ambele inele fenil ale radicalului fenil-CH₂-O-fenil pot fi substituite cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

In unele aspecte, G este alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁.

25 In alte aspecte, G este NR⁶R⁷, in care R⁶ și R⁷ sunt fiecare in mod independent H; alchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; C(O)H, sau CN. In aceste aspecte, R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare in mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare in mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄,
 30 alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁.

In unele aspecte, G este SO₂alchil C₁₋₆, de exemplu, SO₂alchil C₁₋₅, SO₂alchil C₁₋₄, -SO₂alchil C₁₋₃, SO₂alchil C₁₋₂, sau SO₂alchil C₁.

In unele aspecte, G este OH.

In aspectul preferat, G este fenil. In aceste aspecte, fenilul poate fi nesubstituit sau
 35 substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆. Fenilul poate fi substituit cu halogen, de exemplu F sau Cl. Fenilul poate fi substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁.
 40 Fenilul poate fi substituit cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Fenilul poate fi substituit cu Ohaloalchil C₁₋₆, de exemplu, Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁. Fenilul poate fi substituit cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Fenilul poate fi substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃,
 45 Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Fenilul poate fi substituit cu CN. Fenilul poate fi substituit cu OH. Fenilul poate fi substituit cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Fenilul poate fi substituit cu C(O)-NR⁶R⁷, in care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare in mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de
 50 exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare in mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Fenilul poate fi substituit cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

In unele aspecte, G este piridil. In aceste aspecte, piridilul poate fi nesubstituit sau
 55 substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; haloalchil OC₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆. Piridilul poate fi substituit cu halogen, de exemplu F sau Cl. Piridilul poate fi substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁.
 60 Piridilul poate fi substituit cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Piridilul poate fi substituit cu Ohaloalchil C₁₋₆, de exemplu,

Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁. Piridilul poate fi substituit cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Piridilul poate fi substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Piridilul poate fi substituit cu CN. Piridilul poate fi substituit cu -OH.

5 Piridilul poate fi substituit cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Piridilul poate fi substituit cu C(O)-NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare în mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare în

10 mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Piridilul poate fi substituit cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

În unele aspecte, G este piridazinil. În aceste aspecte, piridazinilul poate fi nesubstituit sau substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1

15 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆. Piridazinilul poate fi substituit cu halogen, de exemplu F sau Cl. Piridazinilul poate fi substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit cu Ohaloalchil C₁₋₆, de exemplu, Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Piridazinilul poate fi substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit

25 cu CN. Piridazinilul poate fi substituit cu OH. Piridazinilul poate fi substituit cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit cu C(O)-NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare în mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare în mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Piridazinilul poate fi substituit cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

În unele aspecte, G este pirimidinil. În aceste aspecte, pirimidinilul poate fi nesubstituit sau substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1

35 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆. Pirimidinilul poate fi substituit cu halogen, de exemplu F sau Cl. Pirimidinilul poate fi substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit cu Ohaloalchil C₁₋₆, de exemplu, Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Pirimidinilul poate fi substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit

45 cu CN. Pirimidinilul poate fi substituit cu OH. Pirimidinilul poate fi substituit cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit cu C(O)-NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare în mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare în mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Pirimidinilul poate fi substituit cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

În unele aspecte, G este benzofuranil. În aceste aspecte, benzofuranilul poate fi nesubstituit sau substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆. Benzofuranilul poate fi substituit cu halogen, de exemplu F sau Cl. Benzofuranilul poate fi substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Benzofuranilul poate fi substituit cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu,

60

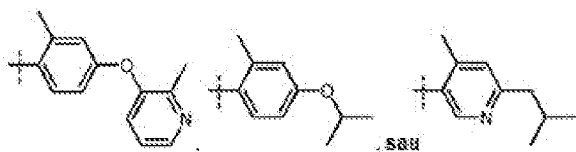
haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Benzofuranilul poate fi substituit cu Ohaloalchil C₁₋₆, de exemplu, Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁. Benzofuranilul poate fi substituit cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Benzofuranilul poate fi substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Benzofuranilul poate fi substituit cu CN. Benzofuranilul poate fi substituit cu OH. Benzofuranilul poate fi substituit cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Benzofuranilul poate fi substituit cu C(O)-NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare în mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare în mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Benzofuranilul poate fi substituit cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

În unele aspecte, G este tiofenil. În aceste aspecte, tiofenilul poate fi nesubstituit sau substituit cu 1, 2, sau 3 substituenți, preferabil cu 1 sau 2 substituenți, mai preferabil cu 1 substituent, selectați în mod independent din grupul constând din halogen; alchil C₁₋₆; haloalchil C₁₋₆; Ohaloalchil C₁₋₆; cicloalchil C₃₋₆; Oalchil C₁₋₆; CN; OH; alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; și C(O)-alchil C₁₋₆. Tiofenilul poate fi substituit cu halogen, de exemplu F sau Cl. Tiofenilul poate fi substituit cu alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Tiofenilul poate fi substituit cu haloalchil C₁₋₆, de exemplu, haloalchil C₁₋₅, haloalchil C₁₋₄, haloalchil C₁₋₃, haloalchil C₁₋₂, sau haloalchil C₁. Tiofenilul poate fi substituit cu Ohaloalchil C₁₋₆, de exemplu, Ohaloalchil C₁₋₅, Ohaloalchil C₁₋₄, Ohaloalchil C₁₋₃, Ohaloalchil C₁₋₂, sau Ohaloalchil C₁. Tiofenilul poate fi substituit cu cicloalchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Tiofenilul poate fi substituit cu Oalchil C₁₋₆, de exemplu, Oalchil C₁₋₅, Oalchil C₁₋₄, Oalchil C₁₋₃, Oalchil C₁₋₂, sau Oalchil C₁. Tiofenilul poate fi substituit cu CN. Tiofenilul poate fi substituit cu OH. Tiofenilul poate fi substituit cu alcC₁₋₆-O-alchil C₁₋₆, de exemplu, alcC₁₋₅-O-alchil C₁₋₅, alcC₁₋₄-O-alchil C₁₋₄, alcC₁₋₃-O-alchil C₁₋₃, alcC₁₋₂-O-alchil C₁₋₂, sau alcC₁-O-alchil C₁. Tiofenilul poate fi substituit cu C(O)-NR⁶R⁷, în care R⁶ și R⁷ sunt preferabil fiecare în mod independent H; alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁; sau alchil C₃₋₆, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, sau ciclohexil. Mai preferabil, R⁶ și R⁷ sunt fiecare în mod independent H sau alchil C₁₋₆, de exemplu, alchil C₁₋₅, alchil C₁₋₄, alchil C₁₋₃, alchil C₁₋₂, sau alchil C₁. Tiofenilul poate fi substituit cu C(O)-alchil C₁₋₆, de exemplu, C(O)-alchil C₁₋₅, C(O)-alchil C₁₋₄, C(O)-alchil C₁₋₃, C(O)-alchil C₁₋₂, sau C(O)-alchil C₁.

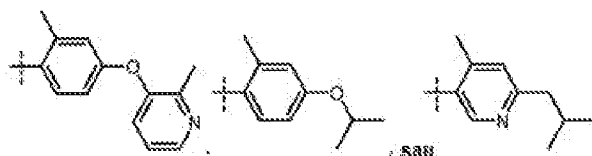
În aspectele preferate, G este piridil, piridizinil, sau pirazinil nesubstituit sau substituit. În acele aspecte în care G este piridil, piridizinil, sau pirazinil substituit, substituenții preferați includ alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil). În alte aspecte preferate, G este alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil).

În aspect preferate, G este piridil, piridizinil, sau pirazinil nesubstituit sau substituit și E este CH₂ sau O. În acele aspecte în care G este piridil, piridizinil, sau pirazinil substituit și E este CH₂ sau O, substituenții preferați includ alchil C₁₋₆ (de exemplu, metil). În alte aspecte preferate, G este alchil C₁₋₆ (de exemplu, izopropil) și E este CH₂ sau O.

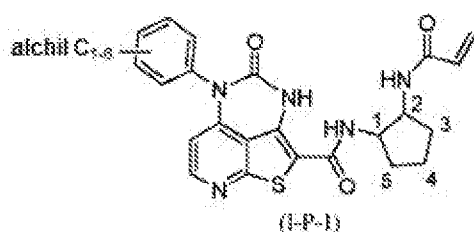
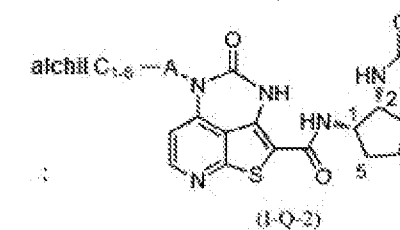
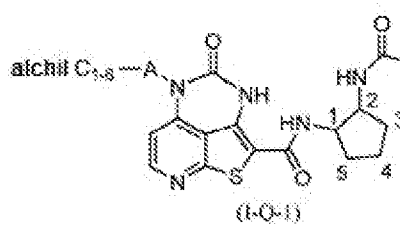
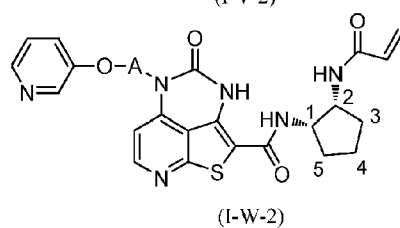
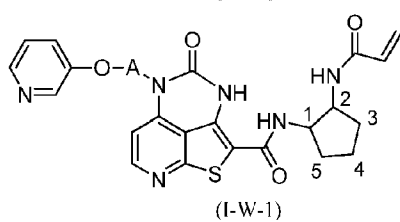
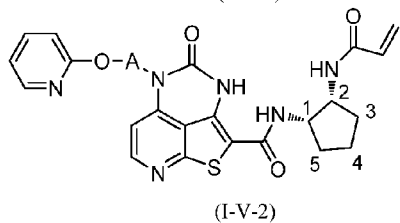
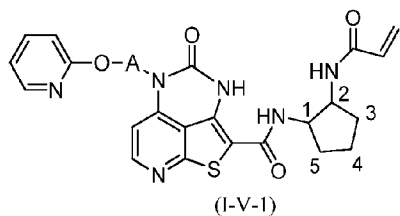
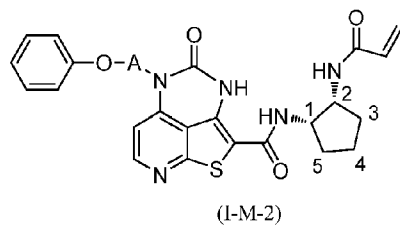
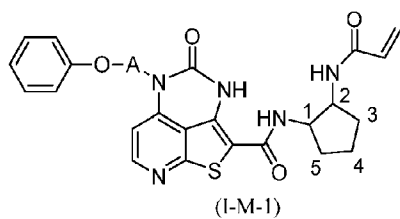
În unele aspect preferate, A-E-G este:



Compușii preferați cu formula I îi includ pe cei în care R¹ este H; R² este ciclopentil substituit cu 1 sau 2 substituenți în care unul dintre substituenți este NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), în care R³, R⁴, și R⁵ sunt fiecare H; A este fenil sau piridil, în care fenilul sau piridilul este substituit cu CH₃; E este O sau o legătură; și G este fenil sau alchil C₁₋₆. În mai multe aspecte preferate, R² este substituit cu 1 substituent care este NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵). În aspectele preferate, A-E-G este

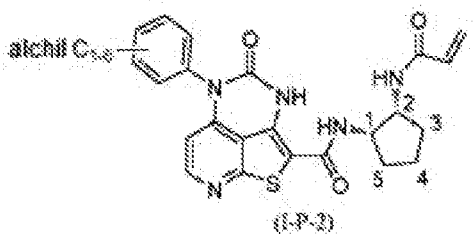


Subgenurile preferate cu formula (I) includ:

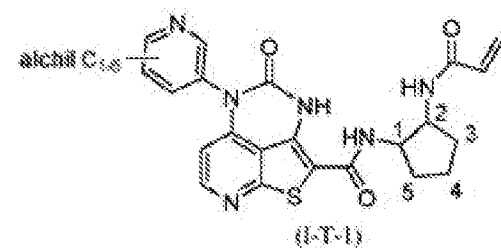


5

in care fenilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;

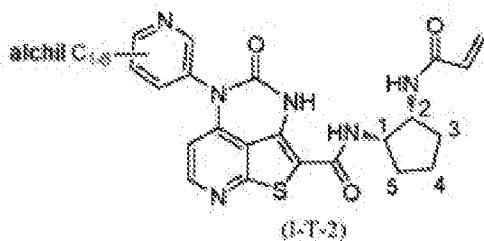


in care fenilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;

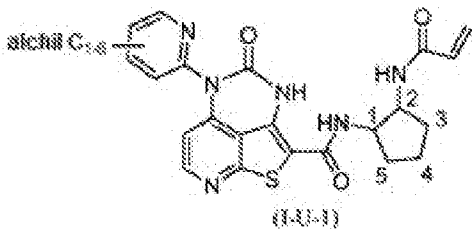


10

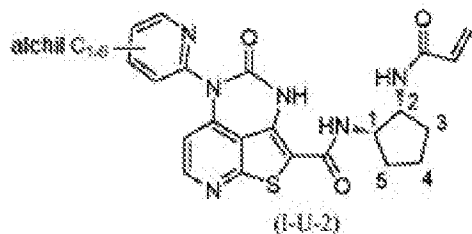
in care piridilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;



in care piridilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;

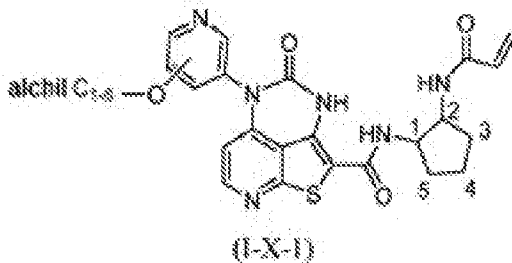


in care piridilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;

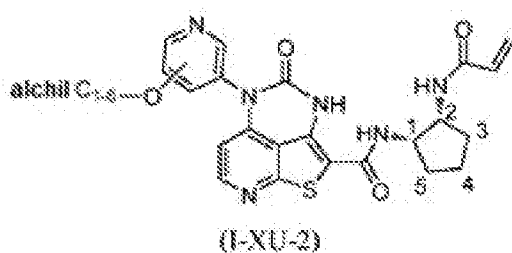


5

in care piridilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;

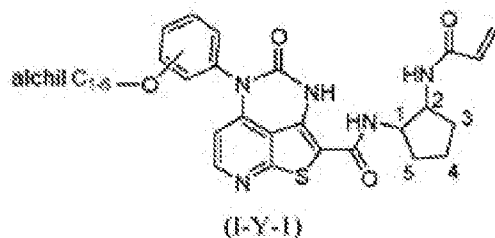


in care piridilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;

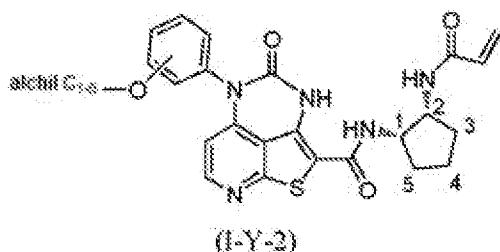


10

in care piridilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆;



in care fenilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆; și



in care fenilul A este nesubstituit sau substituit, preferabil cu alchil C₁₋₆.

O realizare suplimentară a invenției este un compus selectat din grupul constând din:

- 5 N-((1S,4S)-4-Acridamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,3S)-3-Acridamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,4S)-4-Acridamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 10 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 15 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 20 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 25 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,4R)-4-Acridamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 30 N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 35 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 40 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 45 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,4S)-4-Cianamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 50 N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 5 N-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1r,3s,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 10 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 15 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 20 N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 25 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 30 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 35 N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 40 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 45 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 50 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 55 N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2S)-2-Formamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 60

- N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1S,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1S,3R)-3-acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-Ciclopentil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-Ciclopentil-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60

- N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60

- N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
trans-N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
5 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
terț-butil ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamat;
10 terț-butil trans-((1R,4R)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamat;
N-((1-Hidroxiciclohexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
15 N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
20 5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
25 N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
30 5-(4-Izopropoxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
35 terț-butil ((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamat;
N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
40 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
45 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
50 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
55 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
60

- N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60

- N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60

- N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acridamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acridamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclohexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acridamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 ct a unei plăci de bază 21. Dispozitivul 10 este format astfel încât să urmeze în mare măsură
 10 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S, S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 racemic cisN-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 racemic transN-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,2RS)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,3RS)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(S)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60

- 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60 3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60

- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 5-(*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60 N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

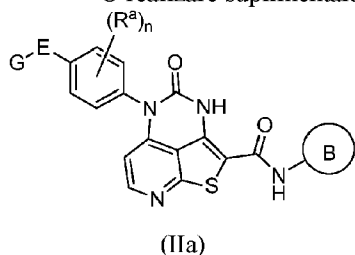
- 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirolidin-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;
- 5 (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)propionamide;
 (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acetamidă;
 (S)-2-(3-Aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;
- 10 (S)-2-(3-(Dimetilamino)pirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;
- N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 15 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 20 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 25 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 30 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 35 (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;
 (R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;
 (S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftylene-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;
- 40 (R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftiene-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 45 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 50 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-(1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 55 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 60 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 5 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 10 N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 15 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 20 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 25 N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 30 N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-il)ciclopropancarboxamidă;
- N-Ciclohexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 35 N-Ciclohexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N1-(E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramidă;
- 40 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-(E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrlamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 45 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 50 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 55 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
- 60

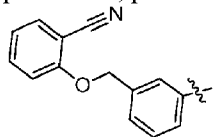
- N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 10 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 15 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 20 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 30 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă ;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pyndin-3-iloxi)piridm-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 35 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 40 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 45 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 50 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 55 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 60 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

- N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5 N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-
 10 azanonadecil)glutaramidă; și
 N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și
 izotopic variante, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia.
- O realizare suplimentară a invenției este un compus selectat din grupul constând din:
- 15 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-
 20 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 25 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-
 30 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și
 35 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și
 variante izotopice, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

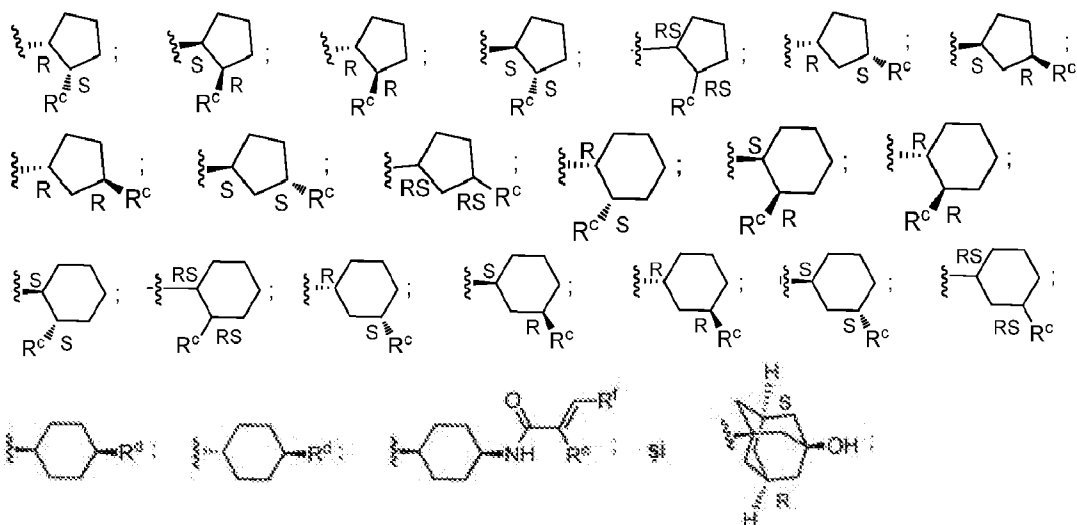
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) având formula (IIa):



- 40 in care
 R^a este selectat din grupul constând din: H, Cl și CH₃;
 n este 0 sau 1;
 E este O;
 G este selectat din grupul constand din: alchil C₁₋₆, fenil, piridil, piridil substituit cu CH₃,
 45 pirimidinil, piridazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiraniil, și



Inelul B este selectat din grupul constand din:



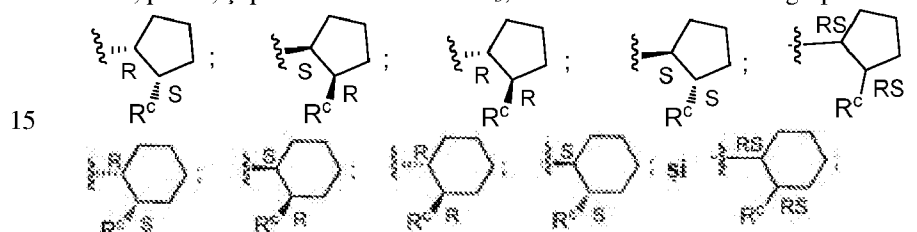
- 5 R^c este selectat din grupul constand din: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț*-butil), NH(C=O)alchil C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, și NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂;

R^d este selectat din grupul constand din: OH, OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț*-butil), NH(C=O)alchil C₁₋₃, și NH(C=O)CH=CH₂;

- 10 R^e este H sau CN; și

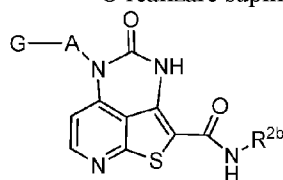
R^f este selectat din grupul constand din: CH₂NH₂, CH₂NH(CH₃), CH₂N(CH₃)₂, și ciclopropil.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) având formula (IIa) în care: R^a este H sau CH₃; n este 1; E este O; G este selectat din grupul constand din: alchil C₁₋₃, fenil, piridil, și piridil substituit cu CH₃; Inelul B este selectat din grupul constand din:



și R^c este NH(C=O)CH=CH₂.

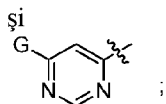
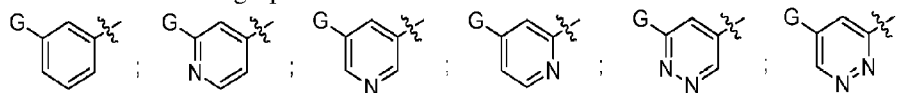
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) avand formula (IIb):



(IIb)

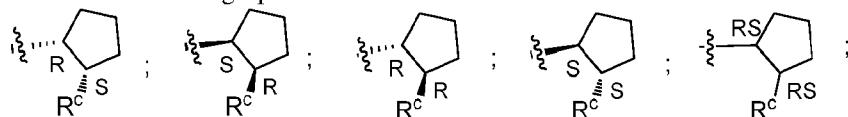
- 20 in care

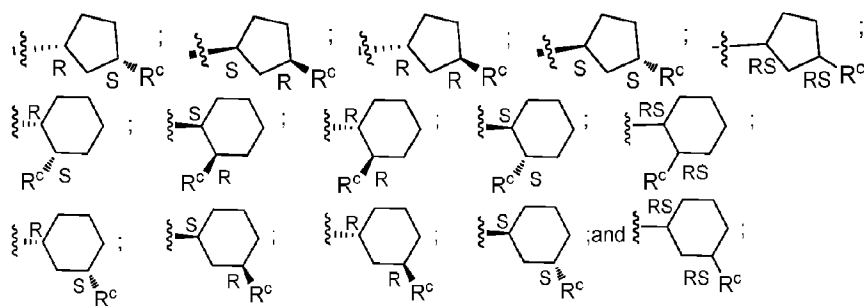
G-A este selectat din grupul constand din:



- 25 G este selectat din grupul constand din: alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, și piridil.

R^{2b} este selectat din grupul constand din:

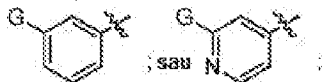




și

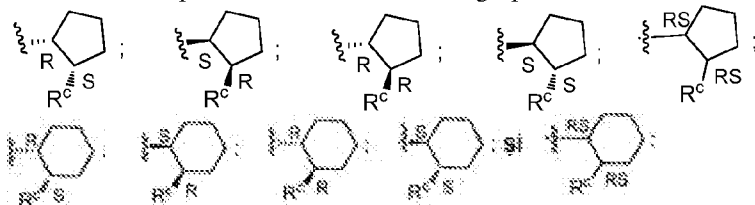
- 5 R^c este selectat din grupul constând din: OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2\text{-}terf\text{-}butil)$, $NH(C=O)\text{alchil } C_{1-3}$, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, și $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$.

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) având formula (IIb) în care: G-A este



10

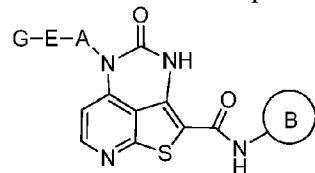
G este fenil sau piridil; R^{2b} este selectat din grupul constând din:



și R^c este $NH(C=O)CH=CH_2$.

15

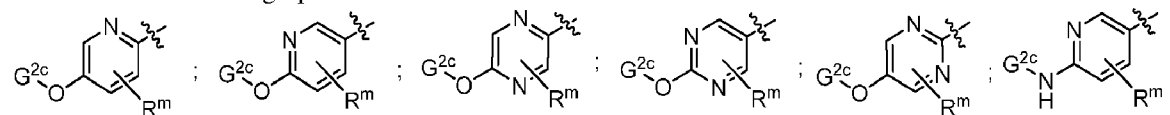
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) având formula (IIc):



(IIc)

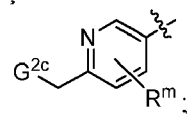
în care

G-E-A este selectat din grupul constând din:



20

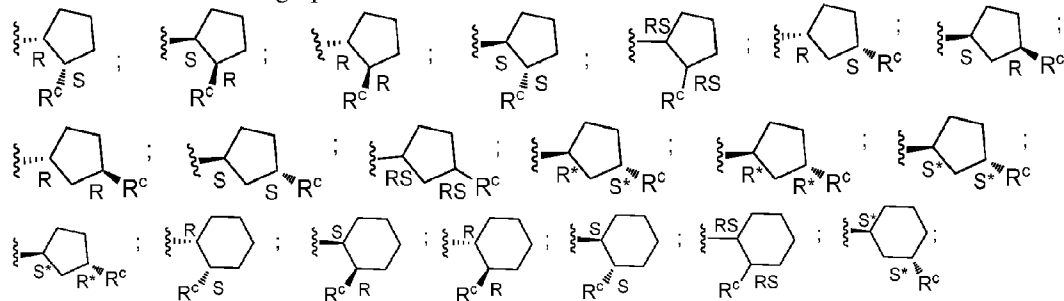
și

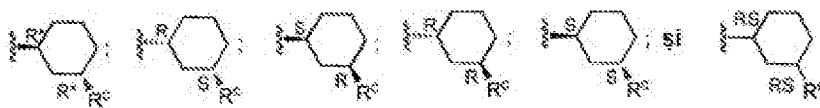


unde G^{2c} este selectat din grupul constând din: alchil C_{1-6} , fenil, pirimidinil, piridil, piridil substituit cu CH_3 , și cicloalchil C_{3-6} ; și R^m este H sau CH_3 ;

Inelul B este selectat din grupul constând din:

25





și

R^c este selectat din grupul constând din: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț*-butil), NH(C=O)alchil C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃),

5 NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, și NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

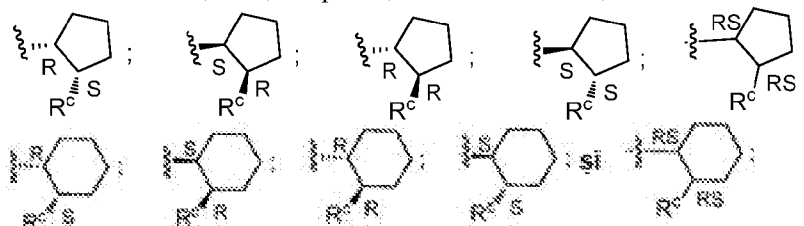
O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) având formula (IIc) în care:

O realizare suplimentară a invenției este un compus cu formula (I) având formula (IIc): în care G-E-A este



10

G^{2c} este alchil C₁₋₆, fenil, sau piridil; R^m este H sau CH₃; Inelul B este



și R^c este NH(C=O)CH=CH₂.

15

Divulgarea se referă de asemenea la metode de utilizare a compușilor descriși aici pentru a trata subiecții diagnosticați cu, sau care suferă de o boală, tulburare, sau afecțiune mediate de tirozin kinaza Bruton. Aceste metode sunt realizate prin administrarea unui subiect a unui compus din divulgare într-o cantitate suficientă pentru a inhiba tirozin kinaza Bruton.

20

Intr-un alt aspect, sunt divulgate în acest document metode pentru inhibarea tirozin kinazei Bruton la un subiect care are nevoie de tratament, prin administrarea către subiect a unei compoziții conținând o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). Unele aspecte ale divulgării sunt direcționate spre metode pentru tratarea un subiect care suferă de o boală autoimună, prin administrarea către subiect a unei compoziții conținând o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). În unele aspecte, boala autoimună este, de exemplu, boala inflamatorie intestinală, artrita, lupusul, artrita reumatoidă, artrita psoriazică, osteoartrita, boală Still, artrita juvenilă, diabetul, miastenia gravis, tiroidita Hashimoto, tiroidita Ord, boala Graves, sindromul Sjögren, scleroza multiplă, sindromul Guillain-Barre, encefalomielita diseminată acută, boala Addison, sindromul opsoclon-mioclon, spondilita anchilozantă, sindromul anticorpului antifosfolipidic, anemia aplazică, hepatita autoimună, boala Celiac, sindromul Goodpasture, purpura trombocitopenică idiopatică, optic neuritis, sclerodermia, ciroza biliară primară, sindromul Reiter, arterita Takayasu, arterita temporală, anemia hemolitică autoimună la cald, granulomatoza Wegener, psoriazisul, alopecia universalis, boala Behçet, oboseala cronică, disautonomia, endometrioza, cistita interstițială, neuromiotonia, sclerodermia, sau vulvodinia. Când sunt utilizați pentru tratamentul unei boli autoimune, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul unei boli autoimune, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul bolilor autoimune.

35

40

Alte realizări din divulgare sunt direcționate spre metodele pentru tratarea unui subiect care suferă de o afecțiune heteroimună prin administrarea către subiect a unei compoziții care conține o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). În unele aspecte, afecțiunea heteroimună sau boala este, de exemplu, boala grefă versus gazdă, transplant, transfuzie, anafilaxie, alergii, hipersensibilitate de tip I, conjunctivită alergică, rinită alergică, sau dermatită atopică. Când sunt utilizați pentru tratamentul unei afecțiuni heteroimune, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul unei afecțiuni heteroimune, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul bolii heteroimune.

45

Alte realizări din divulgare sunt direcționate spre metode pentru tratarea un subiect care suferă de o boală inflamatorie, prin administrarea către subiect a unei compoziții conținând o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). În anumite realizări, boala

inflamatorie este, de exemplu, astmul, apendicita, blefarita, bronșiolita, bronșita, bursita, cervicita, colangita, colecistita, colita, conjunctivita, cistita, dacrioadenita, dermatita, dermatomiozita, encefalita, endocardita, endometrita, enterita, enterocolita, epicondilita, epididimita, fasciita, fibrosita, gastrita, gastroenterita, hepatita, hidradenita supurativă, laringita, mastita, meningita, mielita miocardită, miozita, nefrita, ooforita, orchita, osteita, otita, pancreatita, parotita, pericardita, peritonita, faringita, pleurita, flebita, pneumonita, pneumonia, proctita, prostatita, pielonefrita, rinita, salpingita, sinuzita, stomatita, sinovita, tendonita, tonsilita, uveita, vaginita, vasculita, sau vulvita. Când sunt utilizați pentru tratamentul unei boli inflamatorii, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul unei boli inflamatorii, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul bolilor inflamatorii.

Alte realizări din divulgare sunt direcționate spre metode pentru tratarea unui subiect care suferă de cancer, prin administrarea către subiect a unei compoziții conținând o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). Într-o realizare, cancerul este o tulburare proliferativă a celulei B, de exemplu, limfom difuz cu celule B mari, limfom folicular, limfom limfocitic cronic, leucemie limfocitară cronică, leucemie prolimfocitară cu celule B, macroglobulinemie a limfomului limfoplasmatic/Waldenstrom, limfom al zonei marginale splenice, mielom al celulelor plasmactice, plasmacitom, limfom extranodal al zonei marginale cu celule B, limfom nodal al zonei marginale cu celule B, limfom cu celule de manta, limfom mediastinal (timic) cu celule B mari, limfom intravascular cu celule B mari, limfom primar cu efuziune, limfom/leucemie Burkitt, sau granulomatoză limfomatoidă. Cancerile care sunt în special adecvate pentru a fi tratate cu compușii din divulgare includ limfomul cu celule de manta și leucemia limfocitară cronică și macroglobulinemia, precum și mielomul multiplu. În unele realizări, unde subiectul suferă de un cancer, un agent anticancer este administrat către subiect, în plus față de unul dintre compușii mai sus menționați. Într-o realizare, agentul anticancer este un inhibitor al semnalizării protein kinazei activată de mitogen, de exemplu, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, sau LY294002. Când sunt utilizați pentru tratamentul cancerului, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul cancerului, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul cancerului.

Alte realizări din divulgare sunt direcționate spre metode pentru tratarea unui subiect care suferă de o tulburare tromboembolică, prin administrarea către subiect a unei compoziții conținând o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). În alte realizări, tulburarea tromboembolică este, de exemplu, infarctul miocardic, angina pectorală, reocluzia după angioplastie, restenoza după angioplastie, reocluzia după bypass-ul aortocoronarian, restenoza după bypass-ul aortocoronarian, accidentul vascular cerebral, ischemia tranzitorie, o tulburare ocluzivă arterială periferică, embolismul pulmonar, sau tromboza venoasă profundă. Când sunt utilizați pentru tratamentul unei tulburări tromboembolice, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul unei tulburări tromboembolice, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul tulburărilor tromboembolice.

Alte realizări din divulgare sunt direcționate spre metode pentru tratarea unui subiect care suferă de o boală respiratorie, prin administrarea către subiect a unei compoziții conținând o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus cu formula (I). În unele aspecte, boala respiratorie este astmul. Într-o realizare suplimentară a acestui aspect, boala respiratorie include, dar nu se limitează la, sindromul de detresă respiratorie la adult și astmul alergic (extrinsec), astmul nealergic (intrinsec), astmul sever acut, astmul cronic, astmul clinic, astmul nocturnal, astmul indus de alergeni, astmul sensibil la aspirină, astmul indus de exerciții, hiperventilația isocapnică, astmul de debut la copii, astmul de debut la adulți, astmul ca variantă a tusei, astmul ocupațional, astmul rezistenței la steroizi, astmul sezonier. Când sunt utilizați pentru tratamentul unei boli respiratorii, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul unei boli respiratorii, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul bolilor respiratorii.

Sunt divulgate metode pentru prevenirea artritei reumatoide și osteoartritei, cuprinzând administrarea către subiect, cel puțin o dată, a unei cantități eficiente din cel puțin un compus cu formula (I). Când sunt utilizați pentru tratamentul artritei reumatoide sau osteoartritei, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul artritei reumatoide sau osteoartritei, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul artritei reumatoide sau osteoartritei.

Sunt divulgate metode pentru tratarea răspunsurilor inflamatorii ale pielii cuprinzând administrarea către subiect, cel puțin o dată, a unei cantități eficiente din cel puțin un compus cu formula (I). Astfel de răspunsuri inflamatorii ale pielii includ, cu titlu de exemplu, dermatita, dermatita de contact, eczema, urticaria, rozacea, și cicatricile. Într-un alt aspect, sunt metode pentru reducerea leziunilor psoriatice ale pielii, articulațiilor, sau altor țesuturi sau organe, cuprinzând administrarea la mamifer a unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula (I). Când sunt utilizați pentru tratamentul acestor afecțiuni, compușii cu formula (I) pot fi administrați ca agenți singuri. Alternativ, când sunt utilizați pentru tratamentul acestor afecțiuni, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu alți agenți cunoscuți pentru a fi utili în tratamentul acestor afecțiuni.

În aspectele preferate, compușii din divulgare pot fi utilizați pentru a trata artrita reumatoidă.

Compușii din divulgare pot fi de asemenea utilizați pentru a trata lupusul eritematos sistemic.

Compușii din divulgare pot fi de asemenea utilizați pentru a trata tulburările de pemfigus și tulburările pemfigoide.

În unele aspecte, compușii cu formula (I) pot fi administrați în combinație cu un inhibitor CYP 3A4, în conformitate cu metodele cunoscute în domeniu.

În metodele de tratament în conformitate cu divulgarea, o cantitate eficientă a unui agent farmaceutic în conformitate cu divulgarea este administrată unui subiect care suferă de, sau este diagnosticat ca având o astfel de boală, tulburare, sau afecțiune. O „cantitate eficientă” înseamnă o cantitate sau doză suficientă pentru a aduce aproximativ în general beneficiul terapeutic dorit la pacienții care au nevoie de un astfel de tratament pentru desemnata boală, tulburare, sau afecțiune. Cantitățile eficiente sau dozele de compuși din prezenta divulgare pot fi stabilite prin metode de rutină cum ar fi modelarea, studiile de escaladare a dozei sau studiile clinice, și prin luarea în considerație a factorilor de rutină, de exemplu, modul sau calea de administrare sau de livrare a medicamentului, farmacocineticele compusului, severitatea și cursul bolii, tulburării, sau afecțiunii, terapia anterioară sau în curs de desfășurare a subiectului, starea de sănătate a subiectului și răspunsul la medicamente, și raționamentul medicului curant. Un exemplu al unei doze este în intervalul de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 200 mg de compus pe kg de greutate corporală a subiectului pe zi, preferabil de la aproximativ 0,05 până la 100 mg/kg/zi, sau aproximativ de la 1 până la 35 mg/kg/zi, în unități de dozare singure sau divizate (de exemplu, BID, TID, QID). Pentru un om de 70 de kg, un interval ilustrativ pentru o cantitate de dozaj adecvată este de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 7 g/zi, sau aproximativ de la 0,2 până la aproximativ 2,5 g/zi.

În plus, compușii din divulgare pot fi utilizați în combinație cu ingrediente active suplimentare în tratamentul afecțiunilor de mai sus. Ingredientele active suplimentare pot fi coadministrate separat cu un compus din divulgare sau incluse cu un astfel de agent într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu divulgarea. Combinația poate servi pentru a crește eficacitatea (de exemplu, prin includerea în combinație a unui compus potențiator al puterii sau eficacității unui agent activ în conformitate cu divulgarea), pentru a reduce unul sau mai multe efecte secundare, sau pentru a reduce doza necesară de agent activ în conformitate cu divulgarea.

Compușii din divulgare sunt utilizați, singuri sau în combinație cu unul sau mai multe ingrediente active suplimentare, pentru a formula compozițiile farmaceutice din divulgare. O compoziție farmaceutică din divulgare cuprinde: (a) o cantitate eficientă din cel puțin un compus în conformitate cu divulgarea; și (b) un excipient acceptabil farmaceutic.

Livrarea formelor compozițiilor farmaceutice care conțin una sau mai multe unități de dozare ale agenților activi poate fi preparată utilizând excipienți farmaceutici adecvați și tehnici de compunere cunoscute sau care devin disponibile celor calificați în domeniu. Compozițiile pot fi administrate în metodele invenției printr-o cale adecvată de livrare, de exemplu, orală, parenterală, rectală, topică, sau pe căi oculare, sau prin inhalare.

Prepararea poate fi sub formă de tablete, capsule, pliculețe, drajee, pulberi, granule, pastile, pulberi pentru reconstituire, preparări lichide, sau supozitoare. Preferabil, compozițiile sunt formulate pentru perfuzie intravenoasă, administrare topică, sau administrare orală.

Pentru administrarea orală, compușii din divulgare pot fi furnizați sub formă de tablete sau capsule, sau ca soluții, emulsii, sau suspensii. Pentru a prepara compozițiile orale, compușii pot fi formulați pentru a da un dozaj de, de exemplu, de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 100 mg/kg zilnic, sau de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 35 mg/kg zilnic, sau de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 10 mg/kg zilnic. De exemplu, un dozaj total zilnic de aproximativ 5 mg până la 5 g poate fi realizat prin dozarea o dată, de două ori, de trei ori, sau de patru ori pe zi.

Tabletele orale pot include un compus în conformitate cu divulgarea, amestecat cu excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi diluanți inerti, agenți de dezintegrare, agenți de legare, agenți de lubrifiere, agenți de îndulcire, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți conservanți. Umpluturile inerte adecvate includ sodiu și carbonat de calciu, sodiu și fosfat de calciu, lactoză, amidon, zahăr, glucoză, metil celuloză, stearat de magneziu, manitol, sorbitol, și altele asemenea. Exemple de excipienți orali lichizi includ etanol, glicerol, apă, și altele asemenea. Amidonul, polivinil-pirolidona (PVP), amidonul glicolat de sodiu, celuloza microcristalină, și acidul alginic sunt agenți adecvați de dezintegrare. Agenții de legare pot include amidonul și gelatina. Agentul de lubrifiere, dacă este prezent, poate fi stearatul de magneziu, acidul stearic sau talcul. Dacă se dorește, tabletele pot fi acoperite cu un material cum ar fi monostearatul de gliceril sau distearatul de gliceril pentru a întârzia absorbția în tractul gastrointestinal, sau pot fi acoperite cu o acoperire enterică.

Capsulele pentru administrare orală includ capsule tari și moi de gelatină. Pentru a prepara capsulele de gelatină tari, compușii din divulgare pot fi amestecați cu un diluant solid, semisolid, sau lichid. Capsulele moi de gelatină pot fi preparate prin amestecarea compusului din divulgare cu apă, un ulei cum ar fi uleiul de arahide sau uleiul de măsline, parafină lichidă, un amestec de mono și digliceride de acizi grași cu catenă scurtă, polietilen glicol 400, sau propilen glicol.

Lichidele pentru administrarea orală pot fi sub formă de suspensii, soluții, emulsii sau siropuri sau pot fi liofilizate sau prezentate ca produse uscate pentru reconstituire cu apă sau alt vehicul adecvat înainte de utilizare. Astfel de compoziții lichide pot conține opțional: excipienți acceptabili farmaceutic cum ar fi agenții de punere în suspensie (de exemplu, sorbitol, metil celuloză, alginat de sodiu, gelatină, hidroxietilceluloză, carboximetilceluloză, gel de stearat de aluminiu și altele asemenea); vehiculele neapoase, de exemplu, uleiul (de exemplu, uleiul de migdale sau uleiul fracționat de nucleu de cocos), propilen glicol, alcool etilic, sau apă; conservanți (de exemplu, metil sau propil p-hidroxibenzoat sau acid sorbic); agenți de umectare cum ar fi lecitina; și, dacă se dorește, agenți de aromatizare sau de colorare.

Agenții activi ai acestei divulgări pot fi de asemenea administrați pe căi neorale. De exemplu, compozițiile pot fi formulate pentru administrarea rectală ca supozitoare. Pentru utilizare parenterală, incluzând căile intravenoase, intramusculare, intraperitoneale, sau subcutanate, compușii din divulgare pot fi furnizați în soluții apoase sterile sau suspensii, tamponate la un pH și izotonicitate adecvate sau în ulei acceptabil parenteral. Vehiculele apoase adecvate includ soluție Ringer și clorură de sodiu izotonică. Astfel de forme vor fi prezentate sub formă de doze unitare cum ar fi fiolele sau dispozitivele de injectare de unică folosință, în forme multidoză cum ar fi fiolele din care poate fi extrasă doza adecvată, sau într-o formă solidă sau preconcentrată care poate fi utilizată pentru a prepara o formulare injectabilă. Dozele de perfuzie ilustrative pot varia de la aproximativ 1 până la 1000 $\mu\text{g/kg/minut}$ de compus, amestecat cu un purtător farmaceutic pe o perioadă care variază de la câteva minute la câteva zile.

Pentru administrarea topică, compușii pot fi amestecați cu un purtător farmaceutic la o concentrație de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 10% din medicament la vehicul. Un alt mod de administrare a compușilor din divulgare poate utiliza o formulare de tip plasture pentru a afecta livrarea transdermală.

Compușii din divulgare pot fi administrați alternativ în metodele acestei divulgări prin inhalare, pe căi nazale sau orale, de exemplu, într-o formulare pentru pulverizare care conține de asemenea un purtător adecvat.

Exemple de compuși utili în metodele din divulgare vor fi descrise acum prin referire la schemele sintetice ilustrative pentru prepararea lor generală de mai jos și exemplele specifice care urmează. Artizanii vor recunoaște că, pentru a obține diferiți compuși de aici, materiile prime pot fi selectate adecvat, astfel încât substituenții doriți în final vor fi transportați prin schema de reacție cu sau fără protecție ca adecvați pentru a da produsul dorit. Alternativ, poate fi necesar sau de dorit să se utilizeze, în locul substituentului dorit în final, a unei grupări adecvate care poate fi transportată prin schema de reacție și înlocuită ca adecvată cu substituentul dorit. În afară de cazul când se specifică altfel, variabilele sunt cum s-au definit mai sus în referința pentru formula (I). Reacțiile pot fi efectuate între punctul de topire și temperatura de reflux a solventului, și preferabil între 0°C și temperatura de reflux a solventului. Reacțiile pot fi încălzite utilizând încălzirea convențională sau încălzirea cu microunde. Reacțiile pot fi de asemenea efectuate în vase etanșate de presiune peste temperatura normală de reflux a solventului.

Compușii din divulgare pot fi preparați utilizând cunoștințele unei persoane calificate în domeniu, în combinație cu prezenta divulgare. De exemplu, compușii din divulgare pot fi preparați în conformitate cu următoarele scheme și exemple.

Abrevieri

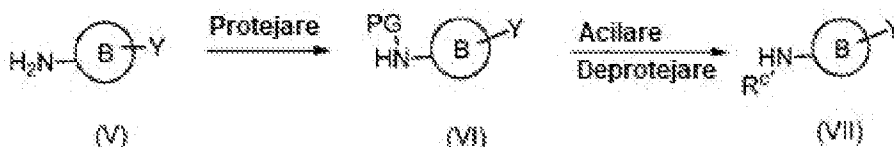
Tabelul 3. Abrevierile și acronimele utilizate aici includ următoarele.
Tabelul 3.

Termen	Acronim/Abreviere
Acetonitril	ACN, MeCN
<i>terț-butil</i> carbamoil	BOC
Di- <i>terț-butil</i> dicarbonat	(Boc) ₂ O
Benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfoniu hexafluorofosfat	BOP
1,1'-Carbonildiimidazol	CDI
Pământ de diatomee	CELITE® 545,
(1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenium hexafluorofosfat	COMU®
1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-enă	DBU
Clorură de metilen, diclorometan	DCM
Diizopropil azodiformat	DIAD
<i>N,N</i> -Diizopropiletilamină	DIPEA, DIEA, Hunig's bază
<i>N,N</i> -Dimetilformamidă	DMF
4-Dimetilaminopiridină	DMAP
Dimetil sulfoxid	DMSO
Deutero-dimetil sulfoxid	DMSO- <i>d</i> ₆
Difenilfosfino ferocen	dppf
Bis[(2-difenilfosfino)fenil] eter	DPEphos
Di- <i>terț-butil</i> fosfino ferocen	dtbpf
1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă	EDCI, EDC, EDAC
Ionizare prin electropulverizare	ESI
Acetat de etil	EtOAc, sau EA, sau AcOEt
Etanol	EtOH
Cromatografie rapidă pe coloană	FCC
2-(1H-9-Azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminu hexafluorofosfat	HATU
Acid acetic	HOAc, AcOH
1-Hidroxi-7-azabenzotriazol	HOAT, HOAt
1-Hidroxi-benzotriazol	HOBt
Cromatografie de lichide la presiune ridicată	HPLC
Alcool izopropilic	IPA
Deterometanol	MeOD- <i>d</i> ₄
Metanol	MeOH
Clorură de metansulfonil	MsCl
Metil <i>terț-butil</i> eter	MTBE
Metoxid de sodiu	NaOMe
Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)	Pd(PPh ₃) ₄
Acetat de paladiu(II)	Pd(OAc) ₂
[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)	Pd(dppf)Cl ₂
Diclorură de paladiu(II)bis(trifenilfosfin), diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂
Trifenilfosfină	PPh ₃
Precipitate	ppt
acid <i>p</i> -toluensulfonic	<i>p</i> -TsOH, PTSA
(benzotriazol-1-il-oxitripirolidinofosfoniu hexafluorofosfat)	PyBOP
Bromotripirolidinofosfoniu hexafluorofosfat	PyBrOP®
Temperatura camerei	rt
Cromatografie în fluid supercritic	SFC
Clorură de tionil	SOCl ₂
Fluorură de tetrabutylamoniu	TBAF
<i>terț-butil</i> (cloro)dimetilsilan	TBSCI
Trietil amină	TEA
Acid trifluoroacetic	TFA
Anhidridă trifluoroacetică	TFAA
Tetrahidrofuran	THF

Termen	Acronim/Abreviere
Cromatografie în strat subțire	TLC

EXEMPLE DE PREPARARE

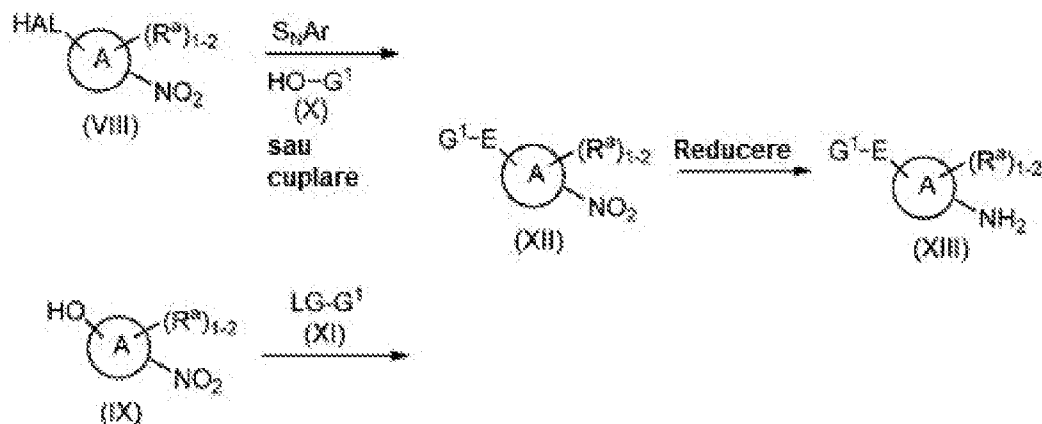
Exemple de compuși utili în metodele invenției vor fi acum descrise prin referință la schemele sintetice ilustrative pentru prepararea lor generală de mai jos și exemplele specifice care urmează.

SCHEMA 1

În conformitate cu SCHEMA 1, un compus cu formula (VI), unde inelul B este un cicloalchil C₅₋₆, Y este OH sau NH₂, și PG este o grupare adecvată de protecție la azot cum ar fi BOC, este disponibil comercial sau este sintetic accesibil utilizând condițiile cunoscute unei persoane calificate în domeniu, dintr-un compus cu formula (V). Acilarea unui compus cu formula (VI), unde Y este NH₂, cu un agent de acilare adecvat cum ar fi anhidridele și halidele acizilor carboxilici cum ar fi anhidrida acetică, anhidrida propionică, clorura prop-2-enoil, alchil C₁₋₆(C=O)Cl, și altele asemenea, în prezența unei baze adecvate cum ar fi TEA, DIPEA, și altele asemenea, cu sau fără prezența unui reactiv cum ar fi DMAP, într-un solvent adecvat cum ar fi THF, DCM, și altele asemenea, la temperaturi care variază de la 0°C până la 25°C, pentru o perioadă de 2 până la 6 ore, pentru a furniza un compus unde Y este NH₂, și R^c este (C=O)CH=CH₂, și (C=O)alchil C₁₋₆. În cazurile în care compusul amină are o grupare de protecție (PG) a *terț*-buticarbamatului (BOC), îndepărtarea grupării de protecție (PG) a *terț*-buticarbamatului (BOC), este realizată prin utilizarea unui acid cum ar fi HCl, TFA, acidul p-toluensulfonic, într-un solvent cum ar fi MeOH, dioxan, sau DCM. Intr-o realizare preferată, deprotejarea este obținută cu HCl/MeOH sau TFA/DCM.

Un compus cu formula (VI), unde inelul B este un cicloalchil C₅₋₆, și Y este NH₂, este preparat dintr-un compus cu formula (VI), unde inelul B este un cicloalchil C₅₋₆, și Y este OH în condiții Mitsunobu. În două etape, reacția unui compus cu formula (VI), unde Y este OH, cu trifenilfosfan, DIAD, și ftalimidă, urmată de hidrazinoliza cu hidrat de hidrazină într-un solvent cum ar fi EtOH, furnizează un compus cu formula (VI), unde inelul B este un cicloalchil C₅₋₆, PG este BOC, și Y este NH₂.

Un compus cu formula (VI), unde inelul B este un cicloalchil C₅₋₆, PG este BOC, și Y este CO₂H, este reacționat cu difenil fosforazidat (DPPA), fenilmetanol, și o bază cum ar fi TEA, într-un solvent cum ar fi toluen, la o temperatură de aproximativ 100°C, pentru o perioadă de 18-24 ore, pentru a furniza un compus (VI) unde PG este BOC, și Y este NH-(C=O)OCH₂fenil. Deprotejarea CBz, în condițiile cunoscute unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, hidrogenarea utilizand (H₂, 30 psi) utilizand Pd(OH)₂, dau un compus cu formula (VI), unde PG este BOC, și Y este NH₂.

SCHEMA 2

35

În conformitate cu SCHEMA 2, un compus sintetic accesibil sau disponibil comercial cu formula (VIII), unde A este fenil, sau un inel heteroaril cu șase membri conținând unul sau doi membri de azot, HAL este Br sau F, și R^a este în mod independent H, halo, și CH₃, este reacționat într-o reacție de substituție nucleofilică aromatică cu un alcool accesibil disponibil comercial sau

sintetic cu formula $G^1\text{-OH}$ (X), unde G^1 este fenil, cicloalchil C_{3-6} , sau alchil C_{1-6} , o bază adecvată cum ar fi NaH , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi DMF, DMA, THF, dioxan, și altele asemenea, pentru a furniza un compus cu formula (XII), unde E este O.

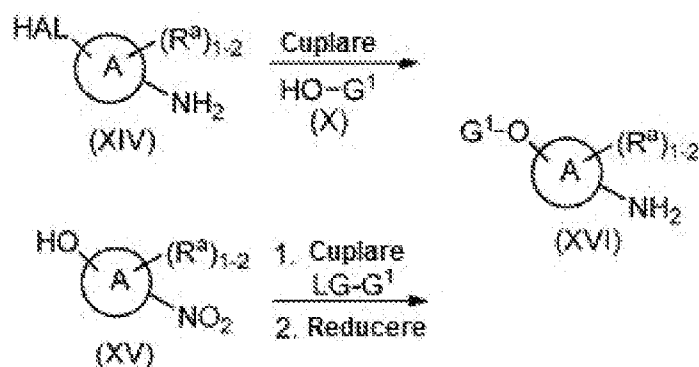
- 5 Într-o metodă alternativă, un compus cu formula (XII), unde E este O, este preparat dintr-un compus cu formula (VIII), unde HAL este F, și R^a este OH, într-o reacție de cuplare. De exemplu, reacția dintre un compus cu formula (VIII) cu un aril accesibil disponibil comercial sau sintetic sau cu un acid boronic heteroaril sau cu un ester cum ar fi acidul boronic fenil, un catalizator de metal cum ar fi acetatul de cupru (II), o bază cum ar fi trimetilamina, într-un solvent cum ar fi DCM, și altele asemenea, pentru o perioadă de aproximativ 16 ore, furnizează un compus cu formula (XII) unde R^a este F și E este O.

- 10 Un compus cu formula (IX), unde R^a este alchil C_{1-6} , este reacționat cu un compus accesibil disponibil comercial sau sintetic cu formula LG-G^1 (XI), unde LG este o grupare îndepărtabilă cum ar fi Cl, Br, I, sau metansulfonat, și G^1 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} sau heterocicloalchil C_{3-6} , o bază adecvată cum ar fi NaH , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi DMF, DMA, THF, dioxan, și altele asemenea, pentru a furniza un compus cu formula (XII), unde E este O, și G^1 este alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} sau heterocicloalchil C_{3-6} .

- 15 Un compus cu formula (XII), unde inelul A este piridil, E este N-PG, și G^1 este alchil C_{1-6} , este preparat dintr-un compus cu formula (VII), unde HAL este Cl, și R^a este alchil C_{1-6} . De exemplu, 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina este reacționată cu o amină cum ar fi propan-2-amină, urmată de reacția cu DMAP, di-terț-butil dicarbonat, într-un solvent cum ar fi THF, pentru a furniza un compus cu formula (XII), unde inelul A este piridil, E este N, substituit cu o grupare de protecție (BOC), și G^1 este alchil C_{1-6} .

- 20 Reducerea radicalului nitro dintr-un compus cu formula (XII), unde E este O sau N-PG, G^1 este fenil, alchil C_{1-6} , cicloalchil C_{3-6} , piridil, utilizând condițiile cunoscute unei persoane calificate în domeniu, de exemplu, reducerea cu fier (Fe), într-un solvent cum ar fi EtOH/apă, în prezența NH_4Cl sau HCl concentrată, la temperaturi care variază de la 0°C până la 25°C , pentru o perioadă de 2 până la 6 ore, furnizează anilina corespunzătoare cu formula (XIII). Reducerea unui compus nitro cu formula (VII), este obținută de asemenea utilizând condiții de hidrogenare, de exemplu, reacția cu un catalizator de paladiu cum ar fi Pd/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, Pt/C și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi THF, MeOH, EtOAc, sau un amestec al acestora, în prezența H_2 (de exemplu la presiune atmosferică sau la 30 până la 50 PSI), la temperaturi care variază de la temperatura camerei până la 50°C , pentru a furniza un compus amină cu formula (XIII).
- 25 Reducerea unui compus nitro cu formula (XII), este de asemenea obținută utilizând Zn, clorură de amoniu, într-un solvent adecvat sau amestec de solvenți cum ar fi acetonă/apă, la o temperatură care variază de la 0°C până la temperatura camerei, pentru o perioadă de aproximativ 2-6 ore, pentru a furniza un compus amină cu formula (XIII).

SCHEMA 3



- 40 În conformitate cu SCHEMA 3, un compus cu formula (XIV), unde inelul A este un fenil sau heteroaril substituit adecvat conținând 1-2 membri de azot, și HAL este I, Cl, sau Br, și R^a este alchil C_{1-6} , este reacționat într-o reacție de cuplare catalizată transversal cu cupru, cu un compus cu formula $G^1\text{-OH}$, unde G^1 este fenil, sau heteroaril conținând 1-2 membri de azot. De exemplu, un compus cu formula (XV) cum ar fi 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amină, este reacționat cu un compus cu formula (X), cum ar fi fenol, un catalizator de cupru cum ar fi Cu, CuI, și altele asemenea, *N,N*-dimetilglicină, o bază cum ar fi K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi dioxan, DMSO, și altele asemenea, la o temperatură de aproximativ 90°C , pentru o perioadă de 1 până la 3 zile, furnizează 4-metil-2-fenoxipirimidin-5-amină. Într-o metodă alternativă, reacțiile

de cuplare sunt efectuate în absența unui catalizator, utilizând încălzirea cu microunde sau convențională, cu o bază cum ar fi K_2CO_3 , într-un solvent cum ar fi DMSO.

- Un compus cu formula (XVI) este preparat de asemenea dintr-un compus cu formula (IX) în două etape. Într-o primă etapă, cuplarea cu un compus cu formula (IX), unde inelul A este fenil, sau un inel heteroaril conținând 1-2 membri de azot, R^a este alchil C_{1-6} , este reacționată cu un compus cu formula $LG-G^1$, unde LG este Cl, și G^1 este alchil C_{1-6} , sau un inel heteroaril cu 6 membri conținând 1 până la 2 membri de azot cum s-a descris anterior. Într-o a doua etapă, reducerea radicalului nitro utilizând condițiile cunoscute unei persoane calificate în domeniu furnizează un compus cu formula (XVI).

SCHEMA 4

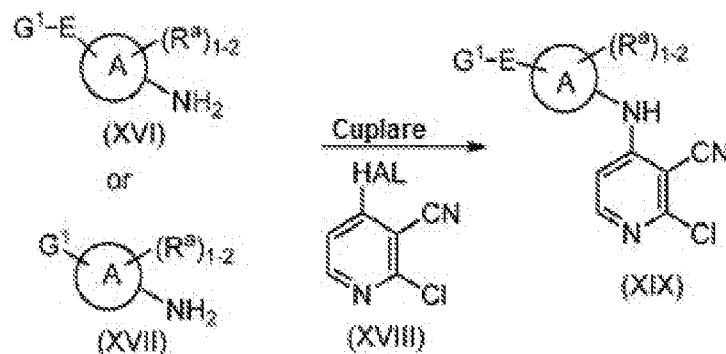


10

- În conformitate cu SCHEMA 4, un compus aril halogenură cu formula (XIV), unde inelul A este fenil, sau un inel heteroaril conținând 1-2 membri de azot, HAL este Cl, Br, și R^a este H sau alchil C_{1-6} , suferă o reacție de cuplare catalizată transversal cu metal de tranziție, cum ar fi reacțiile Suzuki, Negishi, și Grignard. De exemplu, reacția dintre un compus cu formula (XIV) cu un alchil sau acid boronic aril sau ester accesibile disponibile comercial sau sintetice, în prezența unui catalizator de paladiu adecvat cum ar fi $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, și altele asemenea, o bază cum ar fi CS_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi ACN, THF, MeOH, EtOH, toluen, dioxan, apă, sau un amestec al acestora, utilizând încălzirea convențională sau cu microunde, la temperaturi care variază de la $80^\circ C$ până la $120^\circ C$, pentru o perioadă de 12, până la 24 ore, pentru a furniza un compus cu formula (XVII), unde G^1 este alchil C_{1-6} , sau fenil.

- Intr-o manieră similară, un aril, o aril halogenură compuse cu formula (XIV), unde inelul A este fenil, sau un inel heteroaril conținând 1-2 membri de azot, HAL este Cl, Br, și R^a este H sau alchil C_{1-6} , sunt reacționate cu un reactiv Grignard cum ar fi clorura de izopropilmagneziu, sau cu un reactiv organozinc cum ar fi bromura de izobutilzinc(II), bromura de ciclobutilzinc(II), și altele asemenea, în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$, $Pd(dppf)_2Cl_2$, și altele asemenea, într-un astfel de solvent adecvat ca THF, la temperaturi care variază de la $-78^\circ C$ până la temperatura de reflux a solventului, pentru a furniza un compus cu formula (XVII), unde G^1 este alchil C_{1-6} .

SCHEMA 5

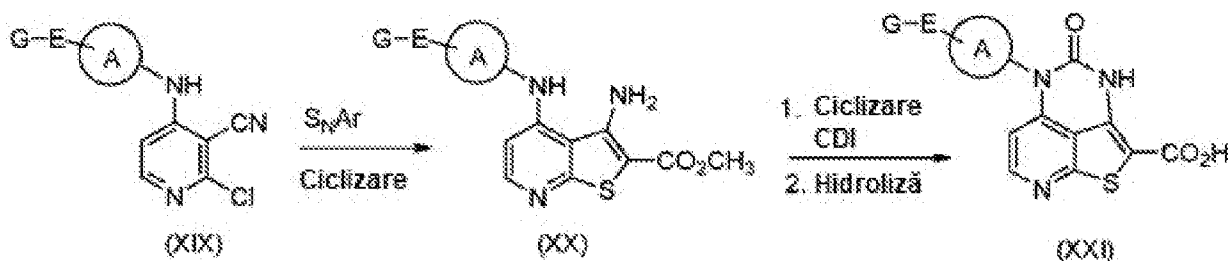


30

- În conformitate cu SCHEMA 5, aril halidele cu formula (XVIII), unde HAL este I, Cl sau Br, suferă o arilare catalizată cu paladiu cu un compus cu formula (XVI) sau (XVII), unde G^1 este fenil, și cicloalchil C_{3-6} , R^a este H sau alchil C_{1-6} , în prezența unui catalizator de paladiu cum ar fi $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, și altele asemenea, un ligand cum ar fi Xantphos, S-Phos, BINAP, DPEPhos, o bază adecvată cum ar fi $NaOtBu$, CS_2CO_3 , K_3PO_4 , și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi ACN, THF, toluen, dioxan, și altele asemenea, utilizând încălzirea convențională sau cu microunde, la temperaturi care variază de la 60 până la $120^\circ C$, pentru a furniza un compus cu formula (XIX), unde E este o legătură, sau O.

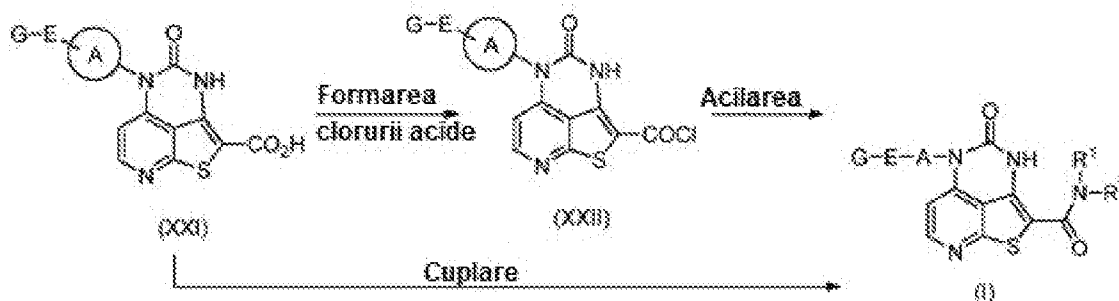
35

SCHEMA 6



În conformitate cu SCHEMA 6, un compus nitril cu formula (XIX) este reacționat într-o reacție de substituție aromatică nucleofilică cu tioacetat de etil, în condiții bazice, urmată de închiderea inelului, pentru a da un compus tienopiridin-carboxilat cu formula (XX). Un compus cu formula (XXI) este preparat în două etape dintr-un compus cu formula (XX). Într-o primă etapă, reacția dintre un compus cu formula (XX) cu CDI; într-un solvent adecvat cum ar fi 1,dioxan, și altele asemenea; la temperatura de reflux; pentru o perioadă de 12-24 ore. Într-o a doua etapă, hidroliza radicalului ester, cu o bază adecvată cum ar fi NaOH, LiOH, și altele asemenea, într-un solvent cum ar fi MeOH, și altele asemenea, la temperaturi care variază de la temperatura camerei până la 50°C, pentru o perioadă de 12 până la 24 ore, dau un compus acid cu formula (XXI).

SCHEMA 7



În conformitate cu SCHEMA 7, un compus acid cu formula (XXI), cum s-a descris mai sus, este mai întâi convertit la o clorură acidă compusă cu formula (XXII). De exemplu, un compus cu formula (XXI) este tratat cu un agent de clorinare cum ar fi clorura de tionil și altele asemenea; într-un solvent cum ar fi toluen, și altele asemenea, pentru a forma un compus cu formula (XXII).

Reacțiile de cuplare sunt obținute prin tehnicile convenționale de formare a legăturii amide care sunt bine cunoscute unei persoane calificate în domeniu, cum este reprezentat în SCHEMA 5. De exemplu, o acil halogenură (de exemplu, clorură) compusă cu formula (XXI), este reacționată cu (1s,3r,5R,7S)-3-aminoadamantan-1-ol, sau o amină cu formula (V), (VI), sau (VII) în prezența unui exces de amină terțiară, cum ar fi TEA, piridină, și altele asemenea, opțional în prezența unui catalizator adecvat cum ar fi DMAP, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM sau THF, la o temperatură care variază de la temperatura camerei până la temperatura de reflux a solventului, pentru a furniza un compus cu formula (I). O varietate de alte metodologii de cuplare a aminoacizilor sunt utilizate pentru a cupla compușii cu formula (XXI). Reacția unei amine accesibile disponibilă comercial sau sintetică cu formula (V), (VI), sau (VII); cu un acid substituit adecvat cu formula (XXI) în condițiile de formare a legăturii amide furnizează un compus cu formula (I). Într-o realizare preferată, un compus cu formula (V), (VI), sau (VII), fie ca bază liberă sau fie ca o sare a unui acid, este reacționat cu un compus acid cu formula (XXI), în prezența unui agent de dehidratare cum ar fi HOBt/EDAC, HATU, HOAT, T3P®, și altele asemenea; o bază selectată adecvat cum ar fi DIPEA, TEA, și altele asemenea; într-un solvent organic sau într-un amestec al acestora cum ar fi toluen, acetonitril, acetat de etil, DMF, THF, clorură de metilen, și altele asemenea; pentru a da un compus cu formula (I). Într-o realizare în special preferată, agentul de dehidratare este HATU și baza este TEA sau DIPEA. În cazurile în care compusul amină cu formula (V), (VI), sau (VII) are o grupare de protecție (PG) a *terț*-buticarbamatului (BOC), îndepărtarea grupării de protecție (PG) a *terț*-buticarbamatului (BOC), este realizată prin utilizarea unui acid cum ar fi HCl, TFA, acid p-toluensulfonic, într-un solvent cum ar fi MeOH, dioxan, sau DCM. Într-o realizare preferată, deprotejarea este obținută cu HCl/MeOH sau TFA/DCM.

Un compus cu formula (I), unde R² este cicloalchil C₅₋₆ substituit cu NH₂, este reacționat sub condiții de aminare reductivă cu o aldehydă adecvată cum ar fi formaldehydă, paraformaldehydă, un agent reducător cum ar fi NaBH₄, NaBH(OAc)₃, și altele asemenea, într-un

solvent adecvat cum ar fi DCM, MeOH, THF, și altele asemenea, pentru a da un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $N(CH_3)_2$. Într-o metodă alternativă, un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu NH_2 , este reacționat într-o a doua etapă de sinteză, cu paraformaldehida, pentru a forma imina într-o primă etapă, urmată de hidrogenare cu H_2 și Pd/C pentru a da un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(CH_3)$.

Un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu NH_2 , este reacționat cu agentul de acilare cum ar fi anhidridele și halidele acizilor carboxilici cum ar fi anhidrida acetică, prop-2-enoil prop-2-enoat, anhidrida propionică, alchil $C_{1-6}(C=O)Cl$, și altele asemenea, în condițiile descrise anterior, pentru a furniza un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(C=O)alchil C_{1-3}$, și $NH(C=O)CH=CH_2$.

Un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu NH_2 , este reacționat cu un acid adecvat cum ar fi acidul 2-(dimetilamino)acetic, Boc-sarcozina, acidul 2-(*terț-butoxicarbonilamino*)acetic, acidul (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoic, acidul acrilic, și altele asemenea, sub condițiile descrise anterior de formare a legăturii amide pentru a furniza un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(C=O)CH_2NH_2$; $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$; și $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$. O etapă de deprotezare, utilizând condițiile descrise anterior, este utilizată unde este aplicabilă.

Un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu NH_2 , este reacționat cu un reactiv de N-cianare cum ar fi $BrCN$, o bază cum ar fi TEA, într-un solvent cum ar fi DCM, pentru a furniza un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH-CN$.

Un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(CH_3)$, este format în două etape dintr-un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu OH . Într-o primă etapă, oxidarea cu un agent de oxidare cum ar fi Dess-Martin periodinana și altele asemenea, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM, pentru o perioadă de aproximativ 16 ore. Într-o a doua etapă, reacția compusului keto sub condițiile descrise anterior de aminare reductivă, furnizează un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(CH_3)$.

Un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(CH_3)$, poate fi format în două etape dintr-un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu OH . Într-o primă etapă, conversia OH la 4-metilbenzensulfonat, prin reacția cu o bază adecvată cum ar fi DIEA, clorură de 4-metilbenzensulfonil, într-un solvent adecvat cum ar fi DCM poate furniza 4-metilbenzensulfonatul. Reacția ulterioară cu o amină adecvată cum ar fi metil amina, și altele asemenea, poate furniza un compus cu formula (I), unde R^2 este cicloalchil C_{5-6} substituit cu $NH(CH_3)$.

Compușii cu formula (I) pot fi converțiți la sărurile lor corespunzătoare utilizând metode cunoscute cuiva care are calificare obișnuită în domeniu. De exemplu, o amină cu formula (I) este tratată cu acid trifluoroacetic, HCl , sau acid citric într-un solvent cum ar fi Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, MeOH, cloroform, sau izopropanol pentru a furniza forma de sare corespunzătoare. Alternativ, sărurile acidului trifluoroacetic sau acidului formic se obțin ca rezultat al inversării fazei de purificare prin condiții HPLC. Formele cristaline de săruri acceptabile farmaceutic ale compușilor cu formula (I) pot fi obținute în formă cristalină prin recristalizare din solvenți polari (incluzând amestecuri de solvenți polari și amestecuri apoase de solvenți polari) sau din solvenți nepolari (incluzând amestecuri de solvenți nepolari).

Unde compușii în conformitate cu această invenție au cel puțin un centru chiral, ei pot exista corespunzător ca enantiomeri. Unde compușii posedă două sau mai multe centre chirale, ei pot exista suplimentar ca diastereomeri. Trebuie să se înțeleagă că toți astfel de izomeri și amestecurile acestora sunt cuprinși în domeniul prezentei invenții.

Compușii preparați în conformitate cu schemele descrise mai sus pot fi obținuți ca forme singure, cum ar fi enantiomeri singuri, prin sinteză specifică formei, sau prin rezoluție. Compușii preparați în conformitate cu schemele de mai sus pot fi obținuți alternativ ca amestecuri de diferite forme, cum ar fi amestecurile racemice (1:1) sau neracemice (nu 1:1). Unde amestecurile racemice și neracemice de enantiomeri sunt obținute, enantiomerii singuri pot fi izolați utilizând metode de separare convențională cunoscute cuiva având calificare obișnuită în domeniu, cum ar fi cromatografie chirală, recristalizarea, formarea sării diastereomerice, derivatizarea aducțiilor diastereomerice, biotransformarea, sau transformarea enzimatică. Unde sunt obținute amestecuri regioizomerice sau diastereomerice, după cum este aplicabil, izomerii individuali pot fi separați utilizând metode convenționale cum ar fi cromatografia sau cristalizarea.

Următoarele exemple specifice sunt furnizate pentru a ilustra mai departe invenția și diferite realizări preferate.

EXAMPLE

În obținerea compușilor descriși în exemplele mai jos și a datelor analitice corespunzătoare, dacă nu s-a indicat altfel, au fost urmate următoarele protocoale experimentale și analitice.

5 Dacă nu se afirmă altfel, amestecurile de reacție au fost agitate magnetic la temperatura camerei (rt) sub o atmosferă de azot. Unde soluțiile au fost „uscate”, ele au fost în general uscate pe un agent de uscare cum ar fi Na_2SO_4 sau MgSO_4 . Unde amestecurile, soluțiile, și extractele au fost „concentrate”, ele au fost de obicei concentrate pe un evaporator rotativ la presiune redusă. Reacțiile sub iradiere în condiții cu microunde au fost efectuate într-un inițiator Biotage sau instrument CEM (Microwave Reactor) Discover.

10 Cromatografia pe gel de siliciu cu fază normală (FCC) a fost efectuată pe gel de siliciu (SiO_2) utilizând cartușe preambalate.

Preparativele de cromatografie de lichide de înaltă performanță cu fază inversă (RP HPLC) au fost efectuate pe:

15 fie un Agilent HPLC cu o coloană Xterra Prep RP18 ($5\ \mu\text{M}$, 30×100 sau $50 \times 150\text{mm}$) sau cu o coloană XBridge C18 OBD ($5\ \mu\text{M}$, 30×100 sau $50 \times 150\text{mm}$), și o fază mobilă de 5% ACN în 20mM NH_4OH a fost ținută timp de 2 min, apoi un gradient de 5-99% ACN peste 15 min, apoi ținută la 99% ACN timp de 5 min, cu un debit de 40 sau 80 mL/min.

sau

20 fie un Shimadzu LC-8A Series HPLC cu o coloană Inertsil ODS-3 ($3\ \mu\text{m}$, $30 \times 100\text{mm}$, $T = 45^\circ\text{C}$), fază mobilă de 5% ACN în H_2O (ambele cu 0,05% TFA) a fost ținută timp de 1 min, apoi un gradient de 5-99% ACN peste 6 min, apoi ținută la 99% ACN timp de 3 min, cu un debit de 80 mL/min.

sau

25 fie un Shimadzu LC-8A Series HPLC cu o coloană XBridge C18 OBD ($5\ \mu\text{m}$, $50 \times 100\text{mm}$), fază mobilă de 5% ACN în H_2O (ambele cu 0,05% TFA) a fost ținută timp de 1 min, apoi un gradient de 5-99% ACN peste 14 min, apoi ținută la 99% ACN timp de 10 min, cu un debit de 80 mL/min.

sau

30 fie un Gilson HPLC cu o coloană XBridge C18 ($5\ \mu\text{m}$, $100 \times 50\text{mm}$), fază mobilă de 5-99% ACN în 20 mM NH_4OH peste 10 min și apoi ținută la 99 ACN timp de 2 min, la un debit de 80 mL/min.

Testarea controlului calității include puritatea identității chimice, și radiochimice prin HPLC utilizând o coloană XBridge C18 ($5\ \mu\text{m}$, $4,6 \times 250\text{ mm}$) eluată cu un amestec de acetat de metanol/amoniu 5 mM, 65/35, v/v la un debit de 1 mL/min echipat cu UV serială (280 nm) și detecție gama.

35 Prepararea fluidului supercritic prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (SFC) a fost efectuată fie pe un sistem SFC de preparare Jasco, fie pe un sistem APS 1010 de la Berger instruments, sau fie pe un SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, Franța). Separările au fost efectuate la 100-150 bar cu un debit care variază de la 40-60 mL/min. Coloana a fost încălzită la $35\text{-}40^\circ\text{C}$.

40 Spectrul de masă (MS) a fost obținut pe un Agilent series 1100 MSD utilizând ionizarea prin electropulverizare (ESI) în modul pozitiv dacă nu se indică altfel. Masa calculată (calc.) corespunde cu masa exactă.

45 Spectrul de rezonanță magnetică nucleară (RMN) a fost obținut pe spectrometrele Bruker model DRX. Definițiile pentru multiplicitate sunt după cum urmează: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = cvartet, m = multiplet, br = larg. Se va înțelege că pentru compușii care cuprind un proton modificabil, respectivul proton poate sau nu poate fi vizibil pe un spectru RMN depinzând de alegerea solventului utilizat pentru rularea spectrului RMN și concentrația de compus în soluție.

Numele chimice au fost generate utilizând ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) sau ACD/Nume versiunea 10.01 (Advanced Chemistry).

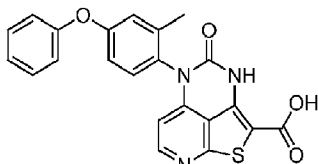
50 Compușii denumiți ca *R sau *S sunt compuși enantiopuri unde configurația absolută nu a fost determinată.

METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ. Atropizomerii au fost cromatografiați pentru a izola cei doi atropizomeri separați, cu respectivii singuri atropizomeri etichetați arbitrar ca *S sau *R pentru a indica că compusul este un singur atropizomer dintr-o configurație absolută necunoscută. În cazurile în care configurația absolută a unui singur compus atropizomer a fost determinată, atropizomerii sunt denumiți ca S sau R (cu S corespunzând desemnărilor alternative aS, S_a , sau P; și cu R corespunzând desemnărilor alternative aR, R_a , sau M). Purificarea fost efectuată pe o coloană SFC chirală (Fază staționară: Whelk O1 (S,S), $5\ \mu\text{m}$, $250 \times 21,1\text{mm}$ coloană. Faza mobilă a fost: 40% CO_2 , 60% MeOH (0,2% acid formic)).

60 **METODA 2 DE SEPARARE CHIRALĂ.** Atropizomerii au fost cromatografiați pentru a izola cei doi atropizomeri separați, cu respectivii singuri atropizomeri etichetați arbitrar ca *S sau *R pentru a indica că compusul este un singur atropizomer dintr-o configurație absolută

necunoscută. În cazurile în care configurația absolută a unui singur compus atropizomer a fost determinată, atropizomerii sunt denumiți ca fie *S* sau *R* (cu *S* corespunzând desemnărilor alternative *aS*, *S_a*, sau *P*; și cu *R* corespunzând desemnărilor alternative *aR*, *R_a*, sau *M*). Purificarea a fost efectuată pe o coloană SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 × 21,1 mm coloană. Faza mobilă a fost: 60% CO₂, 40% EtOH (0,3% iPrNH₂).

Intermediar 1. Acid 5-(2-Metil-4-fenoxihenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Etapă A: 2-Metil-1-nitro-4-fenoxibenzen. La un balon cu fund rotund s-au adăugat fenol (42,5 g, 452 mmol), K₂CO₃ (125 g, 905 mmol), și DMF (500 mL). La amestecul de reacție s-a adăugat 5-fluoro-2-nitrotoluen (70,2 g, 452 mmol) și reacția a fost agitată la 80°C timp de 16 ore sub N₂. Reacția a fost diluată cu NH₄Cl saturat și a fost extrasă cu MTBE (3 × 400 mL). Straturile organice au fost combinate, uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate la sec pentru a da compusul din titlu (100 g, randament 92%) ca ulei maro.

Etapă B: 2-Metil-4-fenoxianilină. La o soluție de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzen (100 g, 436 mmol) în EtOH/H₂O (3:1 raport, 2000 mL) s-au adăugat secvențial NH₄Cl (117 g, 2180 mmol) și Fe (97 g, 1700 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 2 ore, apoi reacția a fost răcită la 25°C și concentrată la sec. La reziduu s-a adăugat apă și EtOAc și stratul organic a fost separat, spălat cu NaHCO₃ saturat și saramură saturată, uscat (MgSO₄), filtrat, și concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (82 g, randament 90%).

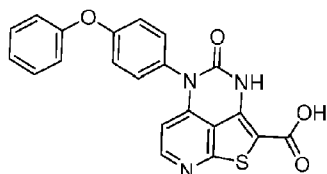
Etapă C: 2-Cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridin-3-carbonitril. La un balon cu fund rotund sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat 2-metil-4-fenoxianilină (30 g, 150 mmol), 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril (51,6 g, 195 mmol), și dioxan (200 mL), urmate de bis(2-difenilfosfinofenil)eter (DPEphos) (16 g, 30 mmol), Pd(OAc)₂ (3,36 g, 15 mmol), și K₃PO₄ (89 g, 420 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (32 g, randament 63%) ca solid galben.

Etapă D: Metil 3-amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilat. La un balon cu fund rotund s-au adăugat 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridin-3-carbonitril (36 g, 107 mmol) în MeOH (150 mL). La această soluție s-a adăugat NaOMe (14,5 g, 268 mmol) în MeOH (30 mL), urmat de metil 2-sulfanilacetat (23 g, 217 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit și precipitatul galben a fost separat prin filtrare, spălat cu MeOH, și uscat pentru a da compusul din titlu (30 g, randament 75%) ca solid galben.

Etapă E: Metil 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat. La un balon cu fund rotund s-au adăugat metil 3-amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilat (30,6 g, 75,5 mmol), carbonildiimidazol (CDI, 49 g, 300 mmol), și 1,4-dioxan (500 mL). Reacția a fost agitată la reflux peste noapte. Apoi amestecul de reacție a fost concentrat la sec și la reziduu s-a adăugat MeOH (200 mL) și precipitatul care s-a format a fost separat prin filtrare și uscat pentru a da compusul din titlu (28,1 g) ca solid galben.

Etapă F: Acid 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. La un balon cu fund rotund s-au adăugat metil 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat (9,2 g, 21 mmol), hidroxid de litiu (4,47 g, 106 mmol), THF (200 mL), MeOH (200 mL), și apă (50 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 15 ore. Amestecul a fost concentrat la sec și diluat cu H₂O. PH-ul a fost ajustat până la 2 cu 1 M HCl și precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a da compusul din titlu (8,1 g, randament 91%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,08; m/z găsită, 418,0 [M+H]⁺.

Intermediar 2: Acid 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

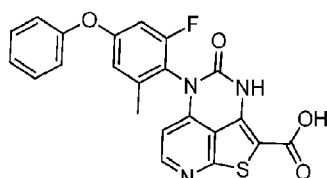


Etapa A. 1-Nitro-4-fenoxibenzen. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapa A, utilizând 4-fluoronitrobenzen și fenol, și substituind carbonatul de sodiu cu carbonat de potasiu.

5 **Etapa B. 4-Fenoxianilină.** Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 16, Etapa B utilizând 1-nitro-4-fenoxibenzen. Într-o metodă alternativă, compusul din titlu a fost preparat utilizând Pt/C, în THF, la 50 atm de H₂.

10 **Etapa C. Acid 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.** Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 4-fenoxianilină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₃N₃O₄S, 403,41; m/z găsită, 404,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,07 (br. s., 1H), 8,38 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 4H), 7,26 - 7,11 (m, 5H), 6,11 (d, *J*=5,2 Hz, 1H).

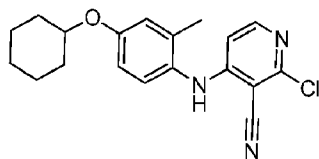
15 **Intermediar 3. Acid 5-(2-Fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.**



20 **Etapa A: 4-Bromo-2-fluoro-6-metilnilină.** La un balon cu fund rotund s-au adăugat 2-fluoro-6-metilnilină (7 g, 56 mmol) și DMF anhidră (100 mL). Amestecul de reacție a fost răcit într-o baie cu gheață, plasat sub o atmosferă de azot, și tratat cu *N*-bromosuccinimidă (10 g, 56 mmol). Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 min. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție de apă de sare diluată și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu sare diluată (3X), uscate (MgSO₄), filtrate printr-un strat de siliciu, și concentrate la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană obținând compusul din titlu (6,84 g, randament 60%) ca spumă galbenă.

25 **Etapa B: Acid 5-(2-Fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.** Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele A și C-F, utilizând 4-bromo-2-fluoro-6-metilnilină în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₂H₁₄FN₃O₄S, 435,07; m/z găsită, 436,1 [M+H]⁺.

30 **Intermediar 4: 2-Cloro-4-[4-(ciclohexoxi)-2-metilnilino]piridin-3-carbonitril.**

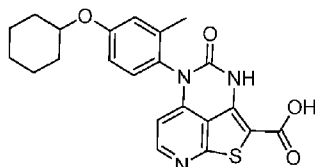


35 **Etapa A: 2-Cloro-4-(4-metoxi-2-metilnilino)piridin-3-carbonitril.** Un amestec de 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril (1,7 g, 6,4 mmol), 4-metoxi-2-metilnilină (880 mg, 6,4 mmol), DPEPhos [bis(2-difenilfosfinofenil)eter] 690 mg, 1,3 mmol), acetat de paladiu(II) (145 mg, 0,646 mmol), și K₃PO₄ (3,7 mg, 0,017 mmol) în dioxan (20 mL) a fost degazat sub vid și încălzit la 120°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (1,1 g, randament 63%) ca solid maro.

40 **Etapa B: 2-Cloro-4-(4-hidroxi-2-metilnilino)piridin-3-carbonitril.** La o soluție de 2-cloro-4-(4-metoxi-2-metilnilino)piridin-3-carbonitril (1,1 g, 4,0 mmol) în DCM anhidru (15 mL) s-a adăugat cu grijă o soluție de bor tribromidă în DCM (1 M, 12 mL 3,0 echiv, 12 mmol) la 0°C, și a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost stinsă cu apă (20 mL), extrasă cu etil eter, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (900 mg, randament 86%) ca solid galben.

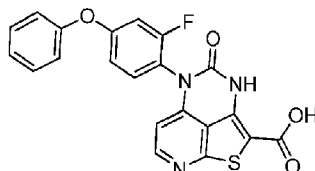
Etapă C: 2-Cloro-4-[4-(ciclohexoxi)-2-metilanilino]piridin-3-carbonitril. La un amestec de 2-cloro-4-(4-hidroxi-2-metilanilino)piridin-3-carbonitril (1,0 g, 3,9 mmol), ciclohexanol (1,16 g, 11,6 mmol), și PPh_3 (1,5 g, 5,7 mmol) în THF (20 mL) la 0°C s-a adăugat DIAD (1,17 g, 5,79 mmol). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost concentrat la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (400 mg, randament 30 %) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$, 341,13; m/z găsită, 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediar 5: Acid 5-(4-(Ciclohexiloxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele D-F, utilizând, 2-cloro-4-[4-(ciclohexoxi)-2-metilanilino]piridin-3-carbonitril (Intermediarul 4, produs în etapa D) în Etapa D. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 423,13; m/z găsită, 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

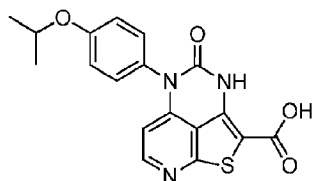
Intermediar 6: Acid 5-(2-Fluoro-4-fenonphepyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Etapă A. 2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzen. O soluție de acid fenilboronic (1 g, 8,2 mmol), 3-fluoro-4-nitrofenol (2,6 g, 16,5 mmol), cupru (II) acetat (1,9 g, 10,5 mmol), trimetilamină (2,5 g, 24,7 mmol), site moleculare, în DCM (50 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat la presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , Eter de petrol: Acetat de etil = 100: 1 - 50: 11) a dat compusul din titlu (400 mg, 21%).

Etapă B. Acid 5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele B-C utilizând 2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzen în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$, 421,05; m/z găsită, 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

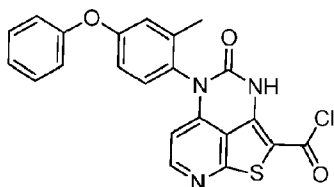
Intermediar 7: Acid 5-(4-Isoproponphepyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Etapă A. 1-Izopropoxi-4-nitrobenzen. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapa A utilizând 3-metil-4-nitrofenol și 2-iodopropan.

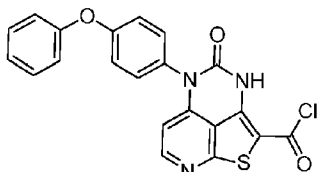
Etapă B. Acid 5-(4-Isoproponphepyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele B-C utilizând 1-izopropoxi-4-nitrobenzen în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 369,08; m/z găsită, 370,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediar 8: Clorură de 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil.



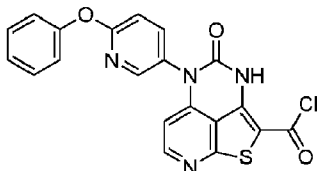
La o soluție de acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, 500 mg, 1,20 mmol) în DCM anhidru (20 mL) s-au adăugat 2 picături de DMF și s-a răcit la 0°C. Apoi s-a adăugat încet oxalil diclorură (760 mg, 6,0 mmol) și s-a agitat la 40°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (260 mg), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare.

Intermediar 9: Clorură de 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil.



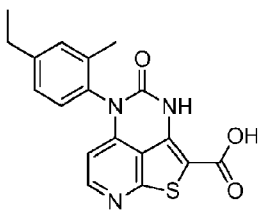
La un balon de 200 mL cu fund rotund cu o bară de agitare s-au adăugat acid 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 2, 3,9 g, 9,7 mmol) și clorură de tionil (50 mL, 680 mmol) și a fost încălzit într-o baie de nisip la 90°C la reflux timp de 90 min. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec. S-a adăugat DCM (75 mL) și amestecul de reacție a fost concentrat la sec (repetat de două ori) pentru a da compusul din titlu ca soluție stoc în THF (0,1 M, 100 mL), care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Intermediar 10. Clorură de 4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 9, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28).

Intermediar 11: Acid 5-(4-Etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

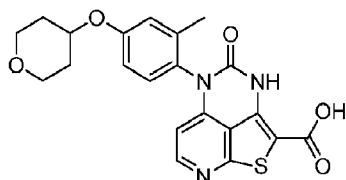


Etapa A: 4-Etil-2-metilfenilă. La o soluție de 4-bromo-2-metilfenilă (1,86 g, 10,0 mmol), Cs₂CO₃ (9,77 g, 30,0 mmol), și Pd(dppf)Cl₂ (146 mg, 0,200 mmol) într-un tub Schlenk sub o atmosferă de N₂ s-a adăugat THF uscat (30 mL). La suspensia agitată s-a adăugat trietilboran (30 mL, 1 M soluție în THF, 30 mmol) într-o porție, și amestecul a fost refluxat timp de 5 ore. Reacția a fost răcită la 0°C și stinsă prin adăugarea de 10% NaOH apoasă și 30% H₂O₂ apoasă. După agitare timp de 30 min la temperatura camerei, amestecul a fost extras cu EtOAc, stratul organic combinat spălat succesiv cu FeSO₄ apoasă și saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, filtrat, și concentrat la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid alb (1,1 g, randament 83%). MS (ESI): masă calc. pentru C₉H₁₃N, 135,21; m/z găsită, 136,2 [M+H]⁺.

Etapa B: Acid 5-(4-Etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-

F, utilizand 4-etil-2-metilamină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{15}N_3O_3S$, 353,08; m/z găsită, 353,9 $[M+H]^+$.

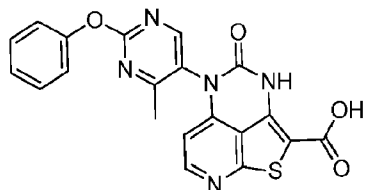
Intermediar 12: Acid 5-(2-Metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Etapa A: Tetrahidropiran-4-il metansulfonat. O soluție de tetrahidropiran-4-ol (2,0 g, 20 mmol) și diizopropiletilamină (3,00 g, 23,5 mmol) în DCM (20 mL) a fost răcită la 0°C și s-a adăugat clorură de metansulfonil (2,50 g, 21,5 mmol) în picătură și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (3,72 mg, randament 100%), care a fost utilizat în etapa următoare direct.

Etapa B: Acid 5-(2-Metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele A-F utilizand tetrahidropiran-4-il metansulfonat și 3-metil-4-nitrofenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{19}N_3O_5S$, 425,10; m/z găsită, 426,1 $[M+H]^+$.

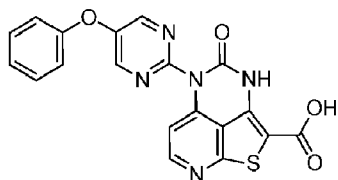
Intermediar 13: Acid 5-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Etapa A: 4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-amină. Un amestec de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amină (4,96 g, 34,55 mmol), fenol (4,35 g, 46,22 mmol), CuI (1,35 g, 7,09 mmol), *N,N*-dimetilglicină (747 mg, 7,24 mmol) în dioxan (40 mL), și Cs_2CO_3 (17,13 g, 52,58 mmol) a fost degazat și încălzit la 90°C sub N_2 timp de 3 zile. Reacția a fost răcită la temperatura camerei și diluată cu apă (100 mL) și extrasă cu EtOAc (2 × 200 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe $Na_2S_2O_4$ anhidru, filtrate, și concentrate la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (40,07 g, randament 57,64%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,2; m/z găsită, 202,1 $[M+H]^+$.

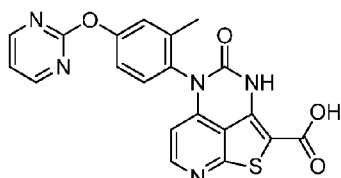
Etapa B: Acid 5-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizand 4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-amină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,07; m/z găsită, 419,9 $[M+H]^+$.

Intermediar 14: Acid 4-Oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 13, utilizand 5-bromopirimidin-2-amină și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}N_5O_4S$, 405,05; m/z găsită, 406,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 15: Acid 5-(2-Metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

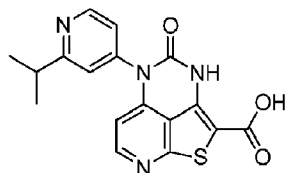


Etapă A. 2-(3-Metil-4-nitrofenoxi)pirimidină. O soluție de 3-metil-4-nitrofenol (3 g, 19,5 mmol), 2-cloropirimidină (2,2 g, 19,5 mmol), Cu (125 mg, 1,9 mmol), K₂CO₃ (5,4 g, 39,1 mmol) în DMSO (20 mL), a fost agitată la 90°C timp de 24 ore. A fost adăugată apă și precipitatul rezultat a fost filtrat pentru a da compusul din titlu ca solid galben care a fost utilizat brut fără purificare suplimentară.

Etapă B. 2-Metil-4-(pirimidin-2-iloxi)anilină. 2-(3-Metil-4-nitrofenoxi)pirimidina (din etapa A) a fost dizolvată în MeOH (150 mL). S-a adăugat Pd/C (2 g) și amestecul de reacție a fost agitat sub H₂ timp de 16 ore. Amestecul rezultat a fost filtrat și concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca solid galben pal (2,8 g, 71 % în 2 etape).

Etapă C. Acid 5-(2-Metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F utilizând 2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)anilină în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,07; m/z găsită, 420,1 [M+H]⁺.

Intermediar 16: Acid 5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

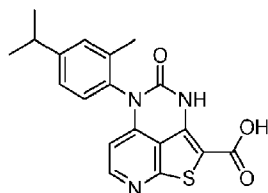


Etapă A: 4-Nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridină. O soluție de 2-cloro-4-nitropiridină (2,50 g, 15,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolan (3,557 mL, 18,92 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,643 g, 0,788 mmol), și K₂CO₃ (3,27 g, 23,7 mmol) în dioxan (40 mL) și H₂O (10 mL) a fost agitată la 80°C peste noapte. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (2,2 g, randament 85%). MS (ESI): masă calc. pentru C₈H₈N₂O₂, 164,16; m/z găsită, 165,1 [M+H]⁺.

Etapă B. 2-Izopropilpiridin-4-amină. La o soluție de 4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridină (2,2 g, 13,4 mmol) în MeOH (50 mL), s-a adăugat 10% Pd/C (200 mg). Amestecul de reacție a fost agitat sub 1 atm de H₂ timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite®, și concentrat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu (1,8 g, 99,8 %).

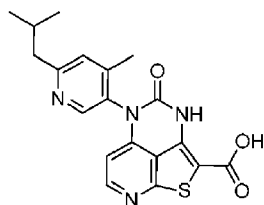
Etapă C: Acid 5-(2-Izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 2-izopropilpiridin-4-amină în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₇H₁₄N₄O₃S, 354,08; m/z găsită, 355,0 [M+H]⁺.

Intermediar 17: Acid 5-(4-Izopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



Etapă A: 4-Izopropil-2-metil-anilină. La o soluție de 4-iodo-2-metil-anilină (4,0 g, 17 mmol) și Pd(dppf)₂Cl₂ (140 mg, 0,17 mmol) în THF (50 mL) s-a adăugat clorură de izopropilmagneziu (25,5 mL, 51,0 mmol) la -78°C și a fost reacționată la reflux timp de 4 ore. Reacția a fost stinsă cu o soluție saturată de NH₄Cl, extrasă cu EtOAc, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid maro (320 mg).

Etapă B: Acid 5-(4-Izopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-thia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 4-izopropil-2-metil-anilină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C.

Intermediar 18: Acid 5-(6-Izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

5 Etapa A: 6-Izobutil-4-metilpiridin-3-amină. La un balon de 200 mL cu fund rotund s-au adăugat 6-bromo-4-metilpiridin-3-amină (5,42 g, 29,0 mmol) și complex de diclorometan de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen-paladiu(II)diclorură (520 mg, 0,631 mmol). Vasul a fost evacuat apoi reumplut cu azot. S-a adăugat THF (20 mL), urmată de bromură de izobutilzinc(II) (0,5 M în THF, 80 mL, 40 mmol) prin seringă, apoi amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore.

10 Amestecul de reacție a fost tratat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (300 mL) și extras cu EtOAc (2 ? 300 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (MgSO₄), concentrate sub vid, și reziduul a fost purificat prin FCC (SiO₂, 40-80% EtOAc/hexani) pentru a da compusul din titlu (3,646 g, randament 77%) ca solid maro.

15 Etapa B: Metil 3-amino-4-((6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxilat. La un balon cu fund rotund sub o atmosferă de N₂ s-au adăugat 6-izobutil-4-metilpiridin-3-amină (53,5 g, 326 mmol), 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril (94,8 g, 358 mmol) și dioxan (1000 mL), urmate de bis(2-difenilfosfinofenil)eter (DPEphos) (10,5 g, 19,5 mmol), Pd(OAc)₂ (2,92 g, 13,0 mmol), și Cs₂CO₃ (265 g, 814 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 105°C timp de 3 ore. S-a adăugat metil 2-mercaptoacetat (51,9 g, 489 mmol), și reacția a fost

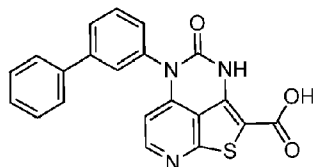
20 agitată la 105°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost suspendat în MeOH (400 mL) și agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Precipitatul rezultat a fost izolat prin filtrare și uscat sub vid pentru a da compusul din titlu (75,3 g, randament 62%) ca solid galben.

25 Etapa C: Metil 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat. La un balon cu fund rotund s-au adăugat metil 3-amino-4-((6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxilat (30,0 g, 81 mmol), carbonildiimidazol (CDI, 39,4 g, 243 mmol), trietilamină (24,6 g, 243 mmol) și 1,4-dioxan (300 mL). Reacția a fost agitată la 100°C timp de 6 ore, apoi răcită la 50°C. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, clătit cu MeOH și uscat sub vid pentru a da compusul din titlu (27 g, 84%) ca un solid alburui.

30

35 Etapa D: Acid 5-(6-Izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. La un balon cu fund rotund s-au adăugat metil 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat (68,0 g, 172 mmol), hidroxid de litiu (36,0 g, 858 mmol), și un amestec de 5:2:2 THF:MeOH:H₂O (4 L). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 4,5 ore. Amestecul a fost concentrat la sec și diluat cu H₂O. Soluția a fost acidulată prin adăugarea de 1 M HCl și precipitatul rezultat a fost filtrat și uscat sub vid pentru a da compusul din titlu (63 g, randament 96%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,08; m/z găsită, 418,0 [M+H]⁺.

40 **Intermediar 19: Acid 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.**



45 Etapa A: 3-Fenilanilină. La o soluție de acid fenilboronic (12,19 g, 100 mmol) în MeOH (150 mL) s-au adăugat secvențial Na₂CO₃ (21,2 g, 200 mmol) și 3-bromoanilină (17,2 g, 100 mmol). La suspensie s-a adăugat Pd(OAc)₂ (562 mg, 2,50 mmol) și reacția a fost încălzită până la reflux până când a apărut o suspensie neagră. Suspensia a fost răcită la temperatura camerei, diluată cu MeOH, și precipitatul negru a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat la sec și reziduul a fost preluat în apă și DCM. Faza organică a fost colectată, uscată pe Na₂CO₃ anhidru, și concentrată la sec pentru a da compusul din titlu ca ulei maro (18,37 g, randament

50 100,0%).

Etapa B: Acid 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacengphthylene-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 3-fenilanilină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{13}N_3O_3S$, 387,07; m/z găsită, 388,1 $[M+H]^+$

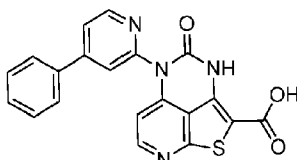
5 **Intermediar 20: Acid 4-Oxo-5-(2-phenylpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.**



10 Etapa A. 2-Fenilpiridin-4-amină. Un amestec de 4-cloropiridin-2-amină (64 g, 498 mmol), fenil boronic acid (61 g, 500 mmol), Na_2CO_3 (159 g, 1,5 mol), $Pd(PPh_3)_4$ (6,4 g) în $H_2O/EtOH$ /toluen (500 mL) a fost încălzit la $90^\circ C$ într-un vas etanșat timp de 14 ore. Amestecul brut a fost răcit, filtrat, și concentrat la presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , PE:EtOAc (100:1)) a dat compusul din titlu (64 g, 75%).

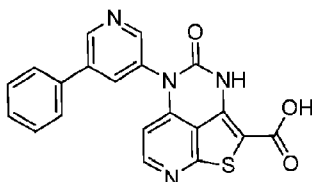
15 Etapa B. Acid 4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 2-fenilpiridin-4-amină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z găsită, 388,8 $[M+H]^+$.

20 **Intermediar 21: Acid 4-Oxo-5-(4-phenylpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.**



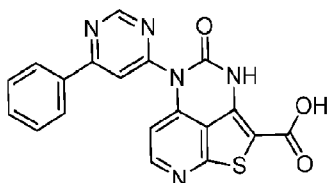
25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 20, substituind 4-bromopiridin-2-amina cu 4-cloropiridin-2-amină, și substituind $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ cu $Pd(PPh_3)_4$ în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z găsită, 389,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 22: Acid 4-Oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



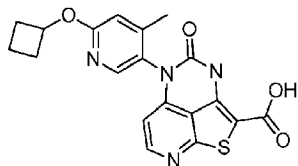
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 20, substituind 5-bromopiridin-3-amina cu 4-cloropiridin-2-amină în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z găsită, 388,8 $[M+H]^+$.

35 **Intermediar 23: Acid 4-Oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.**



40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 20, substituind 6-cloropirimidin-4-amina cu 4-cloropiridin-2-amină, și substituind $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ cu $Pd(PPh_3)_4$ în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{11}N_5O_3S$, 389,06; m/z găsită, 390,2 $[M+H]^+$.

Intermediar 24: Acid 5-(6-Ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



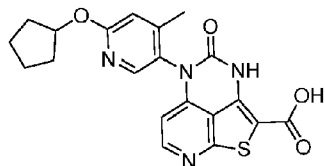
Etapa A. 2-Ciclobutoxi-4-metil-5-nitropiridină. La o soluție de ciclobutanol (2 g, 28,8 mmol), Cs_2CO_3 (12,5 g, 38,4 mmol) în ACN (19,2 mL) s-a adăugat în picătură 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină (3 g, 19,2 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 ore. S-au adăugat H_2O (300 mL) și DCM (200 mL) la amestecul de reacție. Amestecul de reacție a fost extras cu DCM. Organicele combinate au fost separate, uscate (Na_2SO_4), filtrate, și concentrate la presiune redusă. Compusul brut din titlu, ca ulei roșu, a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa B. 6-Ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-amină. Brutul 2-ciclobutoxi-4-metil-5-nitropiridină, din etapa A, a fost dizolvat în 5:1 acetonă/apă (96 mL), și clorură de amoniu (5 g), și răcit într-o baie cu gheață. La amestecul de reacție s-a adăugat Zn (12,5 g, 192 mmol) în bucăți. Amestecul răcit a fost agitat timp de 5 minute la 0°C apoi la temperatura camerei timp de 2,5 ore. La amestecul de reacție s-a adăugat Mg_2SO_4 (40 g) și EtOAc (300 mL), și amestecul de reacție a fost agitat timp de încă 2-3 ore suplimentare. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®, și rezultatele organice au fost concentrate la presiune redusă pentru a da compusul din titlu (3 g, 89% în 2 etape).

Etapa C. Metil 5-(6-ciclobuton-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapa C, utilizând 6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-amină, și substituind Cs_2CO_3 cu K_3PO_4 .

Etapa D. Acid 5-(6-Ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele D-F. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 396,09; m/z găsită, 397,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediar 25. Acid 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

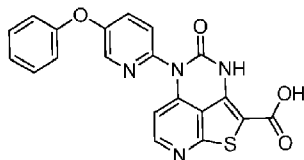


Etapa A. 2-Ciclopentiloxi-4-metil-5-nitropiridină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 24, Etapa A, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și ciclopentanol.

Etapa B. 6-Ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-amină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 16, Etapa B, utilizând 2-ciclopentiloxi-4-metil-5-nitropiridină.

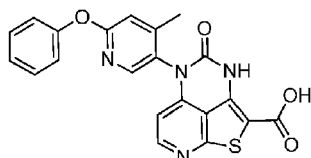
Etapa C. Acid 5-(6-(Ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 6-ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-amină în Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 410,10; m/z găsită, 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediar 26: Acid 4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



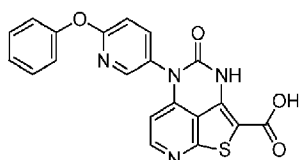
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 5-bromo-2-nitropiridină și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 404,06; m/z găsită, 404,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediar 27: Acid 5-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.



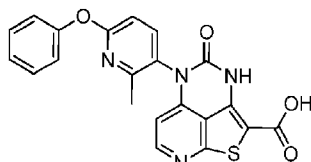
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină sau 2-cloro-4-metil-5-nitropiridină și fenol, și DMF sau ACN în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z găsită, 419 $[M+H]^+$.

5 **Intermediar 28: Acid 4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenafilenă-2-carboxilic.**



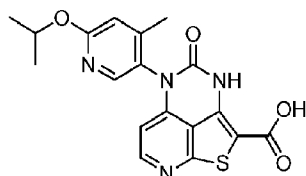
10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 2-cloro-5-nitropiridină și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{12}N_4O_4S$, 404,06; m/z găsită, 405,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 29: Acid 5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenafilenă-2-carboxilic.



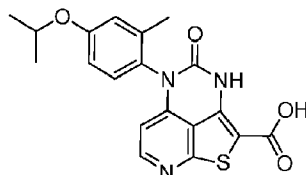
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 6-cloro-2-metil-3-nitropiridină și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z găsită, 419,0 $[M+H]^+$.

20 **Intermediar 30. Acid 5-(6-Izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenafilenă-2-carboxilic.**



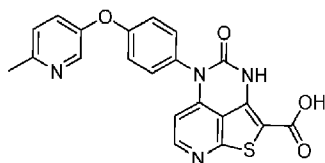
25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și propan-2-ol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{16}N_4O_4S$, 384,09; m/z găsită, 385,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 31: Acid 5-(4-Izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenafilenă-2-carboxilic.



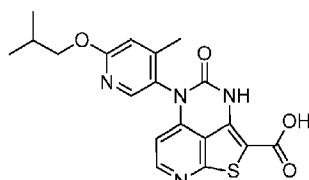
30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 3-metil-4-nitrofenol și 2-iodopropan în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{17}N_3O_4S$, 383,09; m/z găsită, 384,1 $[M+H]^+$.

35 **Intermediar 32. Acid 5-(4-((6-Metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenafilenă-2-carboxilic.**



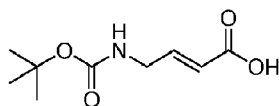
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 1-fluoro-4-nitrobenzen și 6-metilpiridin-3-ol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z găsită, 419,0 $[M+H]^+$.

5 **Intermediar 33: Acid 5-(6-Izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și 2-metil-1-propanol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{18}N_4O_4S$, 398,10; m/z găsită, 399,0 $[M+H]^+$.

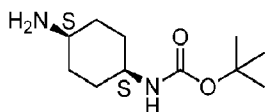
Intermediar 34: Acid (E)-4-(terț-butoxicarbonilamino)but-2-enoic.



15 **Etapa A: Acid (E)-4-Aminobut-2-enoic.** La o soluție de acid (E)-4-bromobut-2-enoic (1,0 g, 6,1 mmol) în THF (20 mL) într-o baie cu gheață s-a adăugat NH_4OH apoasă (10 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore. Amestecul a fost concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (0,613 g, randament 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

20 **Etapa B: Acid (E)-4-(terț-butoxicarbonilamino)but-2-enoic.** O soluție de acid (E)-4-aminobut-2-enoic (0,613 g, 6,06 mmol), $(Boc)_2O$ (1,587 g, 7,272 mmol), K_2CO_3 (1,675 g, 12,12 mmol), THF (30 mL), și apă (15 mL) a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost dispersat între EtOAc și apă. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (0,305 g, randament 25,0%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ESI): masă calc. pentru $C_9H_{15}NO_4$, 201,10; m/z găsită, 102 $[M - Boc + H]^+$.

25 **Intermediar 35: terț-butil ((1S,4S)-4-aminociclohexil)carbamate.**



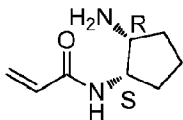
30 **Etapa A: terț-butil ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamate.** La o soluție de di-terț-butil dicarbonat (4,087 mL, 21,01 mmol) și diizopropiletilamină (2,87 mL, 17,4 mmol) în THF (60 mL) s-a adăugat (1R,4R)-4-aminociclohexanol (2,00 g, 17,4 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost uscat la presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca solid alb (3,49 g, randament 87,0%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

35 **Etapa B: terț-butil ((1S,4S)-4-(1,3-dioxoizindolin-2-il)ciclohexil)carbamate.** La o soluție agitată de terț-butil ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)carbamate (3,49 g, 16,2 mmol), ftalimidă (2,50 g, 17,0 mmol), și trifenilfosfină (6,38 g, 24,3 mmol) în THF (50 mL) sub azot la 0°C s-a adăugat azodicarboxilat de diizopropil (4,82 g, 24,3 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (2,24 g, randament 40,1%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{24}N_2O_4$, 344,40; m/z găsită, 345,0 $[M+H]^+$.

40 **Etapa C: terț-butil ((1S,4S)-4-aminociclohexil)carbamate.** O soluție de terț-butil ((1S,4S)-4-(1,3-dioxoizindolin-2-il)ciclohexil)carbamate (2,238 g, 6,498 mmol) și hidrat de hidrazină (1,104 mL, 19,49 mmol) în EtOH (20 mL) a fost agitată la 80°C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu 1M NaOH și extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, uscat ($MgSO_4$), filtrat, și

concentrat la sec. Reziduul a fost diluat cu toluen și distilat la presiune redusă de două ori pentru a da compusul din titlu (1,342 g, randament 96,00%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{11}H_{22}N_2O_2$, 214,30; m/z găsită, 215,0 $[M+H]^+$.

Intermediar 36: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamidă.



Metoda A:

Etapa A: *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamate. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)carbamate (15 g, 75 mmol) în DCM (300 mL) s-a adăugat trietilamină (13,53 mL, 97,36 mmol), urmată de clorură de prop-2-enoil (6,97 mL, 86,1 mmol) la 0°C cu agitare. Baia de răcire a fost îndepărtată, și amestecul a fost agitat timp de 60 minute la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu 1% HCl apoasă și extrasă cu DCM. Fazele organice au fost combinate și spălate consecutiv cu $NaHCO_3$ apoasă și saramură și uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Soluția a fost filtrată, concentrată la sec, și reziduul a fost purificat prin recristalizare din DCM pentru a da compusul din titlu (14,5 g, randament 75,1%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{22}N_2O_3$, 254,32; m/z găsită, 155,1 (minus Boc grup) $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,68-7,50 (m, 1H), 6,47-6,31 (m, 1H), 6,28-6,16 (m, 1H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 1H), 3,88-3,68 (m, 1H), 1,87- 1,58 (m, 3H), 1,55-1,37 (m, 3H), 1,32 (s, 9H).

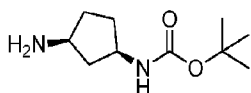
Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamate (800 mg, 3,146 mmol) în DCM (20 mL) s-a adăugat acid metansulfonic (1,208 g, 12,58 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da compusul din titlu (485 mg, randament 100%) ca ulei galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Metoda B:

Etapa A: *Tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexil)carbamate. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbamate (1,0 g, 5,0 mmol) și trietilamină (0,606 g, 5,99 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat anhidridă acrilică (824 mg, 6,53 mmol) în picătură într-o baie cu gheață și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost diluată cu DCM, spălată cu HCl (1,0 M), $NaHCO_3$ saturată apoasă, și NaCl apoasă succesiv. Faza organică a fost colectată, uscată pe Na_2SO_4 anhidru, și concentrată la sec pentru a da compusul din titlu (1,1 g, randament 87%) ca solid alb, care a fost utilizat fără purificare suplimentară în următoare reacție. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{13}H_{22}N_2O_3$, 254,32; m/z găsită, 255,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamidă. O soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexil)carbamate (800 mg, 1,90 mmol) în 4 M HCl în MeOH (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 60 minute. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

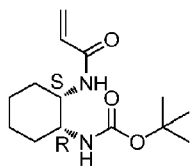
Intermediar 37: *Tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate.



Etapa A: *Tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-(benziloxycarbonilamino)ciclopentil]carbamate. La o soluție de acid (1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonilamino)ciclopentancarboxilic (10,0 g, 43,6 mmol), fenilmetanol (9,04 mL), și trietilamină (9 mL) în toluen (100 mL) s-a adăugat difenil fosforazidat (9,7 mL). Reacția a fost încălzită la 100°C și reacționată peste noapte. Amestecul a fost spălat cu $NaHCO_3$ saturată și extrasă cu acetat de etil. Faza organică a fost evaporată la sec și a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (9,6 g, randament 66%).

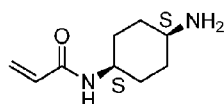
Etapa B: *Tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate. Un amestec de *tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-(benziloxycarbonilamino)ciclopentil]carbamate (9,6 g, 29 mmol) în etanol (100 mL) a fost hidrogenat la temperatura camerei (H_2 , 30 psi) utilizând $Pd(OH)_2$ (20% pe carbon, 2 g). Reacția a fost agitată peste noapte și catalizatorul a fost separat prin filtrare și filtratul a fost evaporat la sec pentru a da compusul brut din titlu (5,4 g, randament 94%).

Intermediar 38: *Tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexil)carbamate.



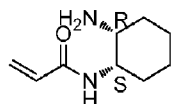
La o soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbamate (411,5 mg, 1,92 mmol) și trietilamină (291, 2,88 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat anhidridă acrilică (208,5 mg, 2,304 mmol) în picătură într-o baie cu gheață și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost diluată cu DCM, spălată cu HCl (1 M), NaHCO₃ saturată apoasă, și saramură succesiv. Faza organică a fost colectată și concentrată la sec. Reziduul a fost dizolvat în DCM (2 mL) și s-a adăugat acid metansulfonic (369 mg, 3,84 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da compusul din titlu (611 mg, randament 189%), care a fost utilizat fără purificare suplimentară în următoare reacție.

10 **Intermediar 39: *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)acrilamidă.**



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 36, utilizând *terț-butil* ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamate în Etapa A.

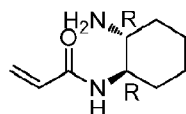
15 **Intermediar 40: *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă.**



Etapa A: *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexil)carbamate. La o soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbamate (1,4 g, 6,5 mmol) și trietilamină (1,32 g, 13,1 mmol) în DCM (15 mL) s-a adăugat anhidridă acrilică (824 mg, 6,53 mmol) în picătură într-o baie cu gheață și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost spălată cu HCl (0,5 M), NaHCO₃ apoasă, și NaCl apoasă. Faza organică a fost colectată, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, și concentrată la sec pentru a da compusul din titlu (1,3 g, randament 74%) ca solid galben, care a fost utilizat fără purificare suplimentară în următoare reacție.

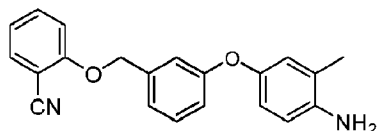
Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)acrilamidă. La o soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexil)carbamate (Intermediarul 38) în MeOH (2 mL) s-a adăugat HCl (1 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da compusul din titlu (72 mg), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS (ESI): masă calc. pentru C₉H₁₆N₂O, 168,24; m/z găsită, 169,1 [M+H]⁺.

30 **Intermediar 41: *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă.**



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 36, utilizând *terț-butil* ((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)carbamate în Etapa A.

35 **Intermediar 42: 2-((3-(4-Amino-3-metilfenoksi)benzil)oxi)benzonitril.**



Etapa A: 3-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)benzaldehydă. La un amestec de 3-hidroxi-benzaldehydă (24,4 g, 200 mmol) în DCM (500 mL) s-a adăugat Et₃N (30,3 g, 300 mmol) și TBSCl (33,1 g, 220 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Reacția a fost dispersată între DCM și saturată cu soluție apoasă de NH₄Cl. Stratul organic a fost colectat, condensat și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (PE/EA) pentru a da compusul din titlu (47,3 g, randament 100%).

Etapa B: (3-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)fenil)metanol. La un amestec de 3-((*terț*-butildimetilsilil)oxi)benzaldehydă (47,3 g, 200 mmol) în MeOH (30 mL) răcit la 0°C s-a adăugat în porții NaBH₄ (3,78 g, 100 mmol). După ce adăugarea a fost completată, reacția a fost

agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Substanțele volatile au fost îndepărtate sub vid. S-au adăugat apă și EtOAc la reziduu, stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub vid pentru a furniza produsul țintă ca ulei galben, care a fost utilizat mai departe în etapa următoare fără purificare suplimentară.

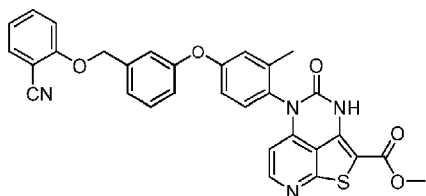
5 Etapa C: 2-((3-((tert-butildimetilsilil)oxi)benzil)oxi)benzonitril. La un amestec de (3-((tertbutildimetilsilil)oxi)fenil)metanol (13,94 g, 60 mmol) în THF (200 mL) s-au adăugat secvențial 2-hidroxibenzonitril (8,58 g, 72 mmol), Ph_3P (18,88 g, 72 mmol) și DIAD (14,56 g, 72 mmol) în picătură la temperatura camerei și reacția a fost agitată timp de o oră. S-au adăugat NH_4Cl saturată apoasă și EtOAc, stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, condensat sub vid și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (PE/EA) pentru a da compusul din titlu (17,0 g, randament 83%).

15 Etapa D: 2-((3-(3-hidroxibenzil)oxi)benzil)oxi)benzonitril. La un amestec de 2-((3-((tertbutildimetilsilil)oxi)benzil)oxi)benzonitril (17,0 g, 50 mmol) în THF (250 mL) s-a adăugat o soluție 1M de TBAF (60 mL, 60 mmol) și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. S-au adăugat o soluție apoasă saturată de NH_4Cl și EtOAc, stratul organic a fost separat, spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat, condensat și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/DCM) pentru a da compusul din titlu (11,3 g, randament 100%).

20 Etapa E: 2-((3-(3-metil-4-nitrofenoxi)benzil)oxi)benzonitril. Un amestec de 2-((3-hidroxibenzil)oxi)benzonitril (11,3 g, 50 mmol), 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen (7,8 g, 50 mmol), K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol) în 200 mL de DMSO a fost agitat sub N_2 la 150°C timp de 4 ore. Amestecul a fost condensat și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (PE/EA) pentru a da compusul din titlu (15,1 g, randament 84%).

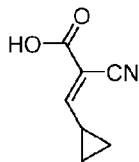
25 Etapa F: 2-((3-(4-amino-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitril. La un amestec de 2-((3-(3-metil-4-nitrofenoxi)benzil)oxi)benzonitril (15,1 g, 42 mmol) în EtOH (420 mL) și apă (140 mL) s-au adăugat secvențial NH_4Cl (11,2 g, 210 mmol), fier (9,38 g, 168 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 4 ore și apoi răcit la temperatura camerei. Amestecul a fost diluat cu DCM (500 mL) și apă (200 mL), stratul organic a fost colectat, condensat și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/apă) pentru a da compusul din titlu (13,9 g, randament 100%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 330,14; m/z găsită, 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Intermediar 43: Metil 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat.



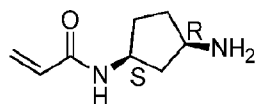
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1 Etapele C-E, utilizând 2-((3-(4-amino-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitril (Intermediarul 42) în loc de 2-metil-4-fenoxianilină în Etapa C.

Intermediar 44: Acid (E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilic.



40 La un balon de 50 mL cu fund rotund montat cu o bară de agitare sub N_2 s-au adăugat acid cianoacetic (1,70 g, 20 mmol), ciclopropancarbaldehidă (1,40 g, 20 mmol), acetat de amoniu (60 mg, 0,8 mmol), și toluen (20 mL) și balonul a fost încălzit într-o baie de nisip setată la 110°C . Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, solidul a fost filtrat și uscat pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (2,02 g, randament 73%).

45 Intermediar 45: N-[(1S,3R)-3-Aminociclopentil]prop-2-enamidă.



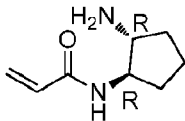
La o soluție răcită (-20°C) de tert-butil ((1R,3S)-3-aminociclopentil)carbammat (235,7 mg, 1,17 mmol) și TEA (245 mL, 1,76 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat în picătură clorură de

acrilolil (0,12 mL, 1,41 mmol). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, și în același vas s-au adăugat 2 mL de TFA. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și s-au adăugat 2M NH₃/MeOH (5 mL). Amestecul de reacție brut a fost dizolvat în DCM (5 mL) și trecut printr-un tampon de gel de siliciu. Compusul sub formă de placă a fost

5

utilizat fără purificare suplimentară.

Intermediar 46: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil]prop-2-enamidă.

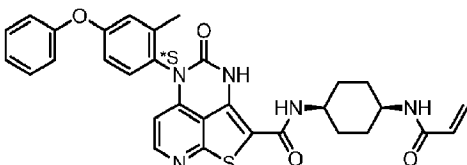


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 36, utilizând *terț-butil* ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbammat. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,25 - 4,96 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,95 - 3,72 (m, 1H), 2,50 - 2,32 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,98 - 1,62 (m, 5H).

10

Exemplul 1: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

15



Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La un balon cu fund rotund s-au adăugat acid 5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)*S*, 42 mg, 0,10 mmol), *terț-butil* ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbammat (Intermediarul 35, 32 mg, 0,15 mmol), trietilamină (20 mg, 0,20 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol), și DMF (1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Intermediarul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană. Intermediarul a fost dizolvat în MeOH (15 mL) și s-a adăugat HCl saturată apoasă (5 mL). Amestecul rezultat a fost concentrat la sec. Reziduul a fost dispersat între DCM și 10% NH₃ apoasă. Stratul organic a fost colectat și concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (51,4 mg, randament 100%), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

20

25

Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-acrilamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (51,4 mg, 0,100 mmol), și trietilamină (20 mg, 0,20 mmol), în DCM (15 mL) s-a adăugat clorură de prop-2-enoil (9,0 mg, 0,10 mmol) în picătură la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 min. Reacția a fost dispersată între DCM și apă, stratul organic a fost colectat, și concentrat la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (25 mg, randament 42%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,66; *m/z* găsită, 568,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,15 (br, 1H), 8,35-8,21 (m, 1H), 8,18-7,85 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,37-6,25 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,76-1,55 (m, 8H).

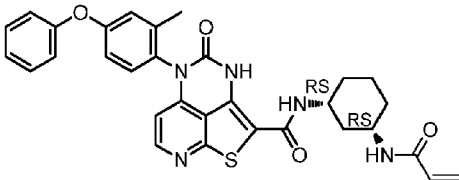
30

35

40

Exemplul 2: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

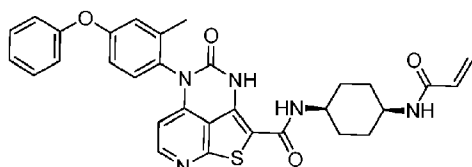
45



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1 utilizând *terț-butil* ((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)carbammat și acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-

3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z găsită, 568,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 2H), 6,07 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 5H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 1H).

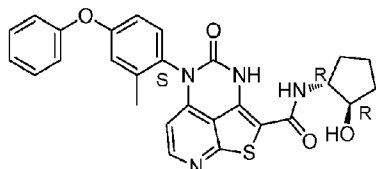
Exemplul 3: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: Clorură de 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil. La o soluție de acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1, 500 mg, 1,20 mmol) în DCM anhidru (20 mL) s-au adăugat 2 picături de DMF și apoi s-a răcit la 0°C. S-a adăugat apoi încet diclorură de oxalil (760 mg, 6,0 mmol) și s-a agitat la 40°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (260 mg), care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare.

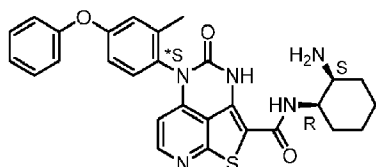
Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de clorură de 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (372,2 mg, 0,854 mmol), trimetilamină (259 mg, 2,5 mmol), în DCM (50 mL), s-a adăugat *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)acrilamidă (252 mg, 1,5 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute, apoi a fost concentrat la presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , (MeOH/apă), apoi preparativă TLC (DCM/MeOH = 15/1) au dat compusul din titlu (74 mg, 15%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z găsită, 568,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,34-7,88 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,38-6,27 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,89-5,65 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,77-1,73 (s, 8H).

Exemplul 4: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. Configurația stereochemică absolută a compusului din titlu a fost confirmată prin analiza cu raze X după co-cristalizarea cu proteina BTK. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z găsită, 501,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,40-8,29 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,02-5,98 (m, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,13-3,98 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H).

Exemplul 5: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



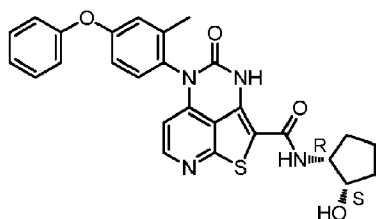
Etapa A: *Tert*-butil ((1*S*,2*R*)-2-(5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamate. Compusul din titlu a fost preparat

intr-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbam*at, HCl/MeOH deprotejarea fiind făcută în etapa următoare.

5 Etapa B: *N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Un amestec de *terț-butil ((1S,2R)-2-(5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbam*at (644 mg, 1,05 mmol), HCl concentrat (3 mL), și MeOH (20 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost condensat sub presiune redusă.

10 Reziduul a fost dispersat între DCM și 10% NH₃ apos. Stratul organic a fost colectat, uscat, și concentrat la presiune redusă. Purificarea (fază inversă eluând cu gradient MeOH/apă (raport: 0-100%)) a dat compusul din titlu (455 mg, 84%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39-8,30 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 4H).

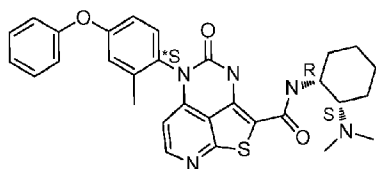
15 **Exemplul 6: *N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă***.



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 3, Etapa B, utilizand clorură de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 8) și (1S,2R)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z găsită, 501,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,79-1,53 (m, 3H).

25 **Exemplul 7: *N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă***.

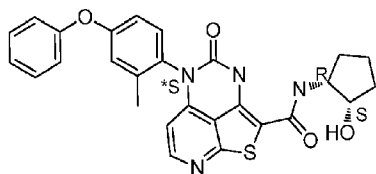
30



35 Etapa A: *N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbam*at, în Etapa A.

40 Etapa B: *N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. La o soluție de *N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (60 mg, 0,12 mmol) în MeOH (5 mL) s-a adăugat încet formaldehidă (1 mL). Reacția a fost agitată timp de 10 min, apoi s-a adăugat încet NaBH₄(OAc)₃ (64 mg, 0,30 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de NaOH (2 mL) și a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (12 mg) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z găsită, 542,2 [M+H]⁺.

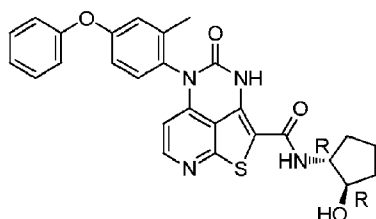
45 **Exemplul 8: *N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă***.



Etapă A: Clorură de 5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil. La un amestec de acid 5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*, 50 mg, 0,12 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat diclorură de oxalil (2 mL) și a fost reacționat la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (60 mg) ca solid maro.

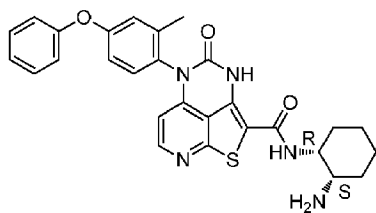
Etapă B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La un amestec de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol (40 mg, 0,29 mmol) și trietilamină (30 mg, 0,30 mmol) în DCM (4 mL) s-a adăugat clorură de 5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (50 mg, 0,12 mmol) și a fost reacționat la temperatura camerei timp de 20 min. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (18 mg) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z găsită, 501,2 [M+H]⁺.

Exemplul 9: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



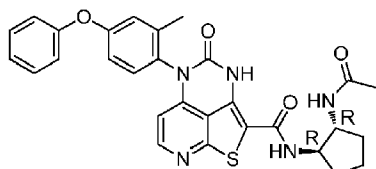
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z găsită, 501,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 4H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

Exemplul 10: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺.

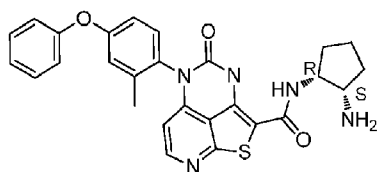
Exemplul 11: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)carbam*at, în Etapa A.

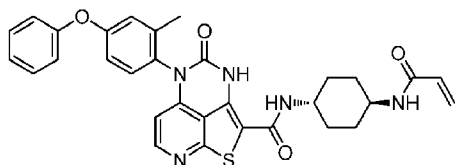
Etapa B: N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* și clorură de acetil. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,20 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,18 (br, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,99-5,82 (m, 1H), 4,22-3,97 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H).

Exemplul 12: N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbam*at în Etapa A. Sarea de HCl rezultată a fost convertită la o bază liberă utilizând 2 M NaOH pentru a da compusul din titlu (44 mg). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,07 (d, $J = 3,8$, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,84-5,77 (m, 1H), 4,4-4,31 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 2H).

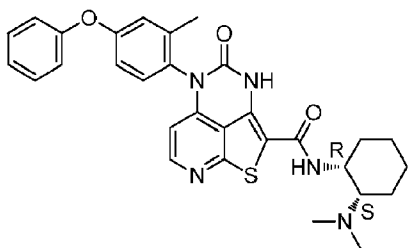
Exemplul 13: N-((1R,4R)-4-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *terț-butil ((1R,4R)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbam*at. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-(4-aminociclohexil)carbam*at.

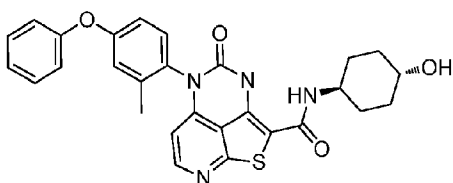
Etapa B: N-((1R,4R)-4-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *terț-butil ((1R,4R)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbam*at și clorură de prop-2-enoil. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z găsită, 568,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,15 (br, 1H), 8,34-8,23 (m, 1H), 8,15-7,97 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 5,96-5,87 (m, 1H), 5,57-5,51 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H).

Exemplul 14: N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



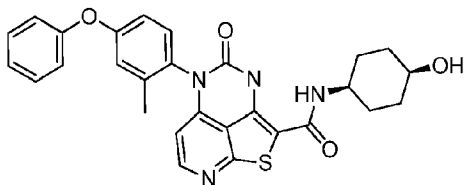
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 7, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 10). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; *m/z* găsită, 542,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 12,38-12,24 (m, 1H), 9,70-9,58 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,08-5,99 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,99-2,74 (m, 6H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 3H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,66-1,45 (m, 3H).

Exemplul 15: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



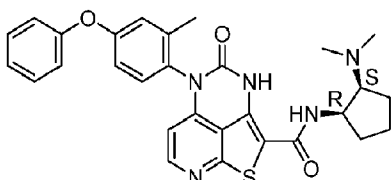
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1*R*,4*R*)-4-aminociclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; *m/z* găsită, 515,80 $[M+H]^+$.

Exemplul 16: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

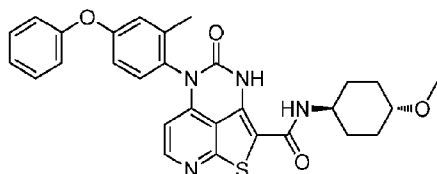


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1*S*,4*S*)-4-aminociclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; *m/z* găsită, 515,70 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,34-10,21 (m, 1H), 8,38-8,24 (m, 1H), 8,16-7,89 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,03-5,84 (m, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,85-1,67 (m, 4H), 1,56-1,44 (m, 4H).

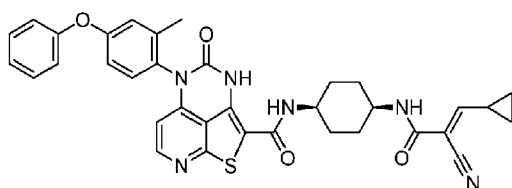
Exemplul 17: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 7 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; *m/z* găsită, 528,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21-8,13 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,95-5,83 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 6H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H).

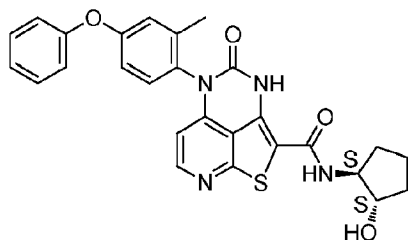
Exemplul 18: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Metoxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1*R*,4*R*)-4-metoxiciclohexanamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₄O₄S, 528,6; m/z găsită, 529,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ și CD₃OD): δ 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,83-3,68 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 5H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 2H).

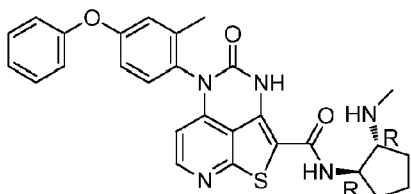
Exemplul 19: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

15 Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1 Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil* ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbammat.

20 Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de acid (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoic (27 mg, 0,20 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol), și trietilamină (40 mg, 0,40 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (de asemenea Exemplul 25, 103 mg, 0,200 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin preparativă TLC pentru a da compusul din titlu (43 mg, randament 33%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₅H₃₂N₆O₄S, 632,7; m/z găsită, 633,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,17 (br, 1H), 8,40-8,24 (m, 1H), 7,94-7,78 (m, 1H), 7,76-7,61 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,99-6,88 (m, 2H), 6,04-5,86 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,50 (m, 9H), 1,20-1,08 (m, 2H), 0,99-0,81 (m, 2H).

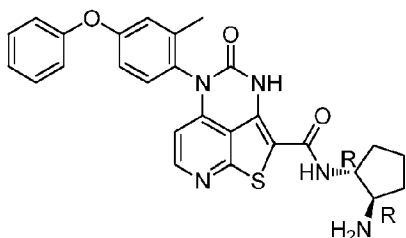
Exemplul 20: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z găsită, 501,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H).

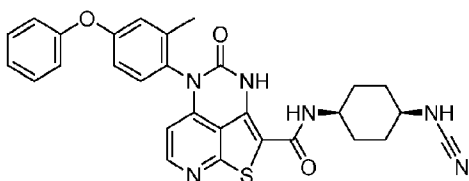
Exemplul 21: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Etapa A: *N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbam*at, în Etapa A.

10 Etapa B: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. O soluție de *N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (248 mg, 0,463 mmol), paraformaldehidă (2 g), site moleculare 4A (4 g) în DCM (75 mL) a fost agitată la temperatura camerei sub N₂ timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (19 mg, randament 8%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,7 [M+H]⁺.

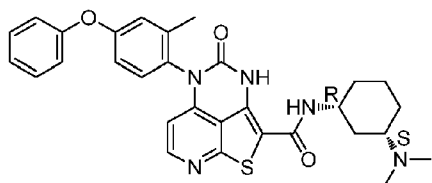
Exemplul 22: N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapa A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbam*at, în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z găsită, 500,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ și CD₃OD): δ 8,05-7,98 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H).

Exemplul 23: N-((1S,4S)-4-Cianamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

30 La o soluție de *N-((1S,4S)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 25, 103 mg, 0,200 mmol) și trietilamină (40 mg, 0,4 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat BrCN (21 mg, 0,20 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (30 mg, randament 28%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; m/z găsită, 539,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,22 (br, 1H), 8,37-8,21 (m, 1H), 8,15-7,89 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,04-5,83 (m, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,75-1,57 (m, 8H).

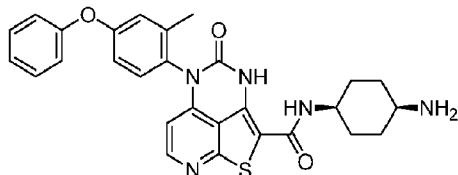
Exemplul 24: N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1S,3R)-ciclohexan-1,3-diamină.

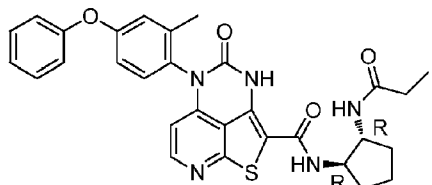
Etapa B: *N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 7, Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z găsită, 542,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H).

Exemplul 25: *N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



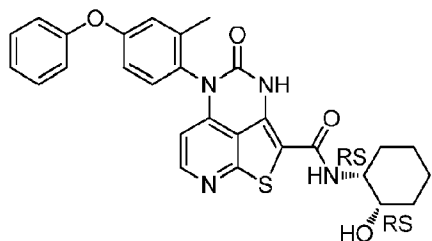
Compusul din titlu este Exemplul 19, produs din etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z găsită, 514,3 $[M+H]^+$.

Exemplul 26: *5-(2-Metil-4-fenonfenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapa B, utilizând *N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 11, produs în etapa A) și clorură de propanoil. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,20 (s, 1H), 8,39-8,03 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,98-5,80 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 5H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

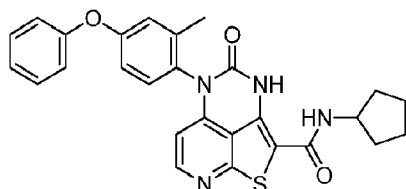
Exemplul 27: *N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 3, utilizând clorură de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 8) și (1RS,2RS)-2-aminociclohexanol în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z găsită, 515,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m,

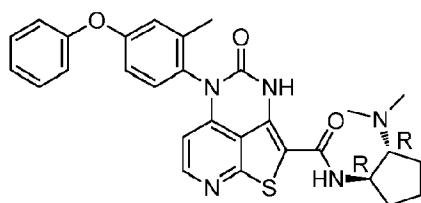
1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,50-1,38 (m, 2H).

Exemplul 28: *N*-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



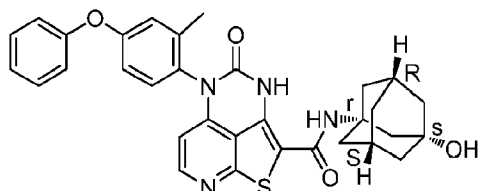
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și ciclopentanamină, fără deprotejarea cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_4O_3S$, 484,6; m/z găsită, 485,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 4H).

Exemplul 29: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



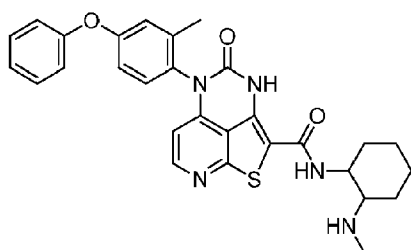
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 7, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 22). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z găsită, 528,0 $[M+H]^+$.

Exemplul 30: *N*-((1*r*,3*s*,5*R*,7*S*)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1*s*,3*r*,5*R*,7*S*)-3-aminoadamantan-1-ol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{32}H_{30}N_4O_4S$, 566,7; m/z găsită, 567,0 $[M+H]^+$.

Exemplul 31: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

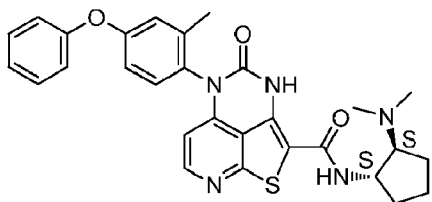


Etapa A: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(2-oxociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-(2-hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 36, 800 mg, 1,55 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat Dess-Martin periodinană (988 mg, 2,33 mmol) și a

fost reacționată la temperatura camerei timp de 4 ore, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (500 mg).

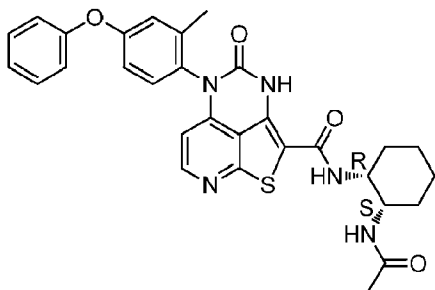
5 Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(2-oxociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (500 mg, 0,98 mmol) in DCM (5 mL) s-au adăugat metilamină (5 mL) și NaBH(OAc)₃ (500 mg, 0,98 mmol) și a fost reacționată la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de H₂O (20 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (200 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z găsită, 528,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,72-4,02 (m, 1H), 3,38-3,01 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 2,04-1,73 (m, 4H), 1,65-1,38 (m, 3H).

15 Exemplul 32: N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



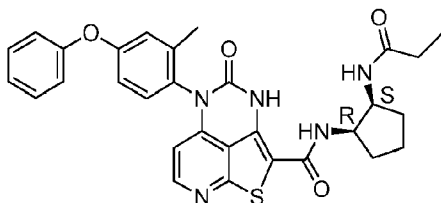
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 7, Etapa B, utilizând N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 41). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z găsită, 528,1 [M+H]⁺.

25 Exemplul 33: N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *tert*-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,55-9,38 (m, 1H), 8,37-8,27 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 3H), 6,18-6,04 (m, 1H), 6,01-5,93 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,65-1,56 (m, 4H).

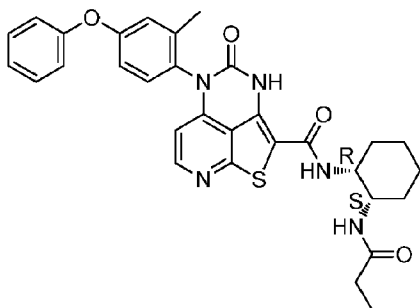
35 Exemplul 34: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *tert*-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate, în Etapa A, și clorura de propanoil din Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z găsită,

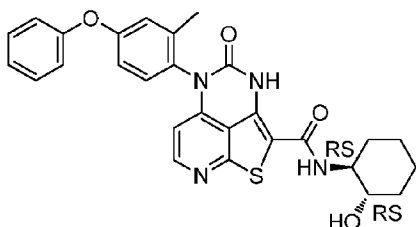
556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,3, 1H), 4,44-4,30 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,6, 3H).

- 5 **Exemplul 35: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



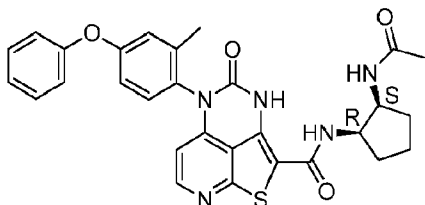
- 10 La o soluție de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 10, 150 mg, 0,29 mmol) în DCM s-a adăugat trietilamină, apoi s-a adăugat propanoat de propanoil (38 mg, 0,29 mmol) în DCM în picătură și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi preparativa TLC a dat compusul din titlu ca solid galben (55 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; *m/z* găsită, 570,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,72-9,60 (m, 1H), 8,45-8,30 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,52-6,31 (m, 1H), 6,26-6,06 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,62-1,41 (m, 4H), 1,21-1,13 (m, 3H).

- 15 **Exemplul 36: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



- 25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; *m/z* găsită, 515,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35-8,26 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 4H).

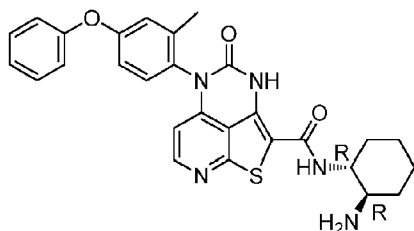
- 30 **Exemplul 37: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



- 35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate în Etapa A, și clorură de acetil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* găsită, 542,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,44-4,28 (m,

2H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 3H).

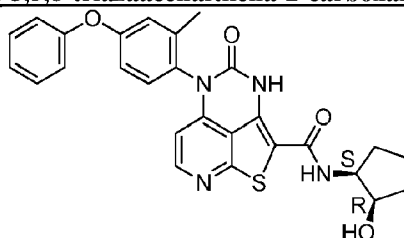
Exemplul 38: *N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A: *Terț-butil ((1R,2R)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamă.* O soluție de clorură de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 8, 980 mg, 2,25 mmol), *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamă* (1,0 g, 4,7 mmol), și trietilamină (227 mg, 2,25 mmol) în DCM (10 mL) a fost reacționată la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi stinsă cu H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec pentru a da compusul din titlu ca solid galben (1,3 g, randament 94%).

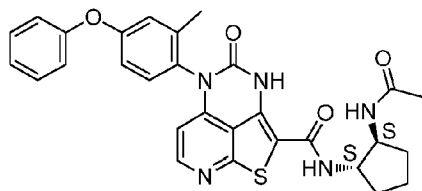
Etapa B: *N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* La o soluție de *terț-butil ((1R,2R)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamă* (1,3 g, 2,1 mmol) în MeOH (10 mL) s-a adăugat HCl concentrat (2 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 20 min. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Rezidulul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (800 mg, randament 74%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H).

Exemplul 39: *N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 3, Etapele A-B, utilizând clorură de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil și (1R,2S)-2-aminociclopentanol în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z găsită, 501,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,87 (m, 3H), 1,79-1,60 (m, 3H).

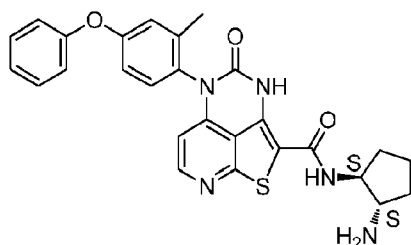
Exemplul 40: *N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamă* în Etapa A, și clorură de acetyl în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z găsită, 542,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,21 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20-8,05 (m,

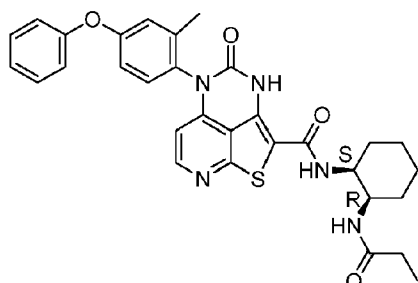
1H), 8,03-7,90 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,21-3,98 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,4-1,34 (m, 1H).

5 **Exemplul 41: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,1 $[M+H]^+$.

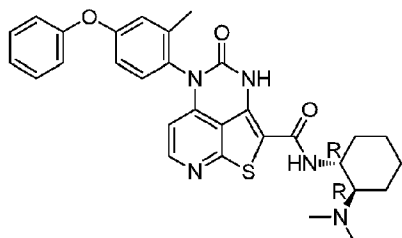
Exemplul 42: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



15 Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil]carbammat, în Etapa A.

20 Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (120 mg, 0,22 mmol) în DCM (30 mL) s-au adăugat anhidridă propionică (34 mg, 0,26 mmol) și DMAP (2,7 mg, 0,022 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (81 mg, randament 64%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z găsită, 570,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,98 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,80-7,64 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,88 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 3H).

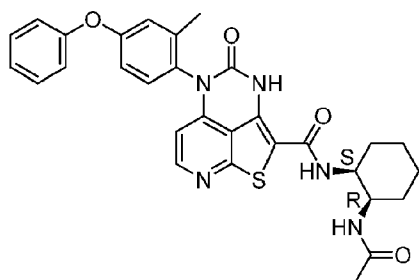
30 **Exemplul 43: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



35 La o soluție de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 38, 100 mg, 0,2 mmol) în DCM (4 mL) s-au adăugat formaldehidă (1 mL) și $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0,94 mmol) și a fost

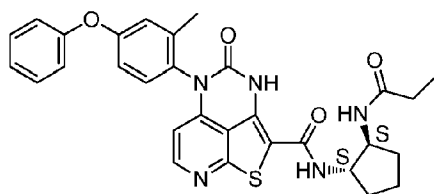
reacționată la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost stinsă prin adăugarea de H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (41 mg, randament 39%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z găsită, 542,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,44-3,31 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,71-1,51 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H).

Exemplul 44: *N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și *terț-butil*, în Etapa A, și utilizând clorură de acetyl în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,02-6,88 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H).

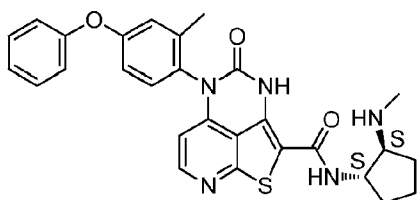
Exemplul 45: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A: *N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și *terț-butil N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)carbammat* în Etapa A.

Etapa B: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 42, Etapa B. La o soluție de *N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (100 mg, 0,2 mmol) în DCM (25 mL) s-a adăugat anhidridă propionică (31 mg, 0,24 mmol), urmată de DMAP. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (68 mg, randament 61%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,19 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,20-8,04 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 1H), 7,52 - 7,25 (m, 3H), 7,25 - 7,01 (m, 4H), 6,99-6,85 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,30-3,95 (m, 2H), 2,14 - 1,79 (m, 7H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

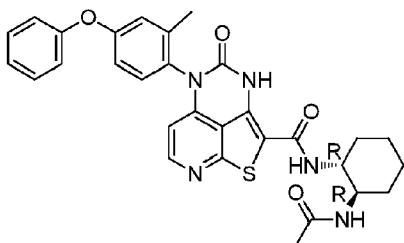
Exemplul 46: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbammat în Etapa A.

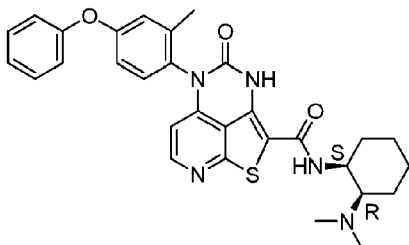
Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Într-un cuptor uscat, un balon cu fund rotund sub o atmosferă de N₂ a fost montat cu un condensator de reflux și s-au adăugat *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (300 mg, 0,60 mmol), paraformaldehidă (200 mg, 2,2 mmol), și s-au activat sitele moleculare 4A în DCM anhidru (50 mL) și reacția a fost refluxată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, spălat cu DCM, fazele organice combinate, și concentrate la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (20 mg, randament 6,3%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* găsită, 514,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 3H), 2,31-2,15 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 3H), 1,97-1,70 (m, 4H).

Exemplul 47: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 3, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbammat în Etapa A, și utilizând clorură de acetil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 4H).

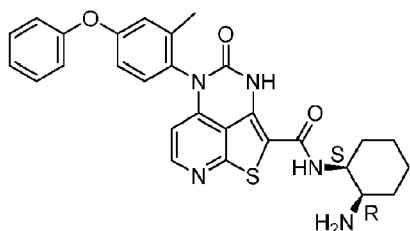
Exemplul 48: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 3, Etapa B, utilizând clorură de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 20) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil]carbammat; urmată de deprotejarea cu HCl/MeOH.

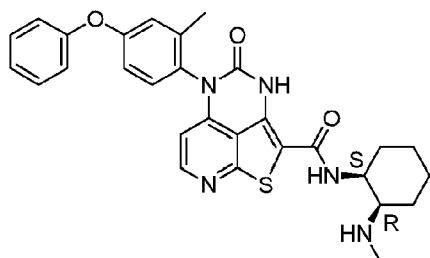
Etapă B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (150 mg, 0,27 mmol) și formaldehidă (0,5 mL) în MeOH (5 mL) s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (174 mg, 0,819 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (40 mg, 26% randament). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z găsită, 542,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ și CD₃OD): δ 8,26-8,20 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 3H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,64-1,38 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 1H).

Exemplul 49: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost Exemplul 48, produs în etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,1 [M+H]⁺.

Exemplul 50: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

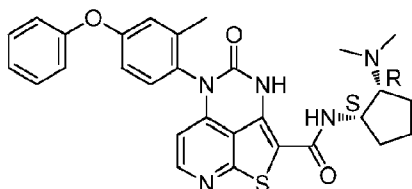


Etapă A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu este Exemplul 48, produs în etapa A.

Etapă B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilenamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Într-un cuptor uscat s-a montat un balon cu fund rotund sub o atmosferă de argon cu un condensator de reflux și s-au adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (100 mg, 0,20 mmol), paraformaldehidă (53 mg, 0,59 mmol), s-au activat sitele moleculare 4A (100 mg), și DCM anhidru (30 mL) și a fost refluxat timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și reziduul spălat cu DCM. Fazele organice au fost combinate și concentrate la sec pentru a da compusul din titlu ca solid galben (100 mg, randament 100%).

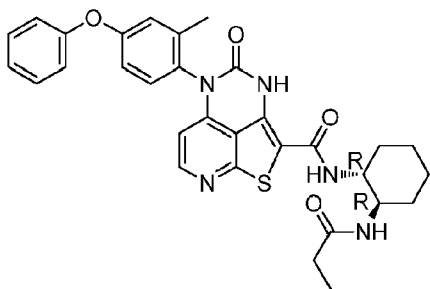
Etapă C: (1*R*,2*S*)-*N*-Metil-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)-*N*-metilenciclohexanaminiiu. O soluție de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilenamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (410 mg, 0,78 mmol) și Pd/C (10% pe carbon, 200 mg) în MeOH/EtOAc (1/3, 30 mL) a fost refluxată sub H₂ timp de 72 ore, apoi răcită la temperatura camerei, filtrată, și concentrată la sec pentru a da compusul din titlu ca solid galben (280 mg, randament 66%).

Etapă D: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de (1*R*,2*S*)-*N*-metil-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)-*N*-metilenciclohexanaminiiu (280 mg, 0,52 mmol) în 6,0 M HCl/MeOH (15 mL) a fost încălzită la reflux peste noapte, apoi concentrată la sec și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (162 mg, randament 59,3%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z găsită, 528,1 [M+H]⁺.

Exemplul 51: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1 Etapa A, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,58; *m/z* găsită, 500,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H).

15 Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (150 mg, 0,30 mmol) în MeOH (5 mL) s-a adăugat formaldehidă (98 mg, 3,3 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 min, apoi s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,50 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. PH-ul a fost ajustat la pH > 7 cu 2 M de NaOH apoasă. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană și TLC preparativă pentru a da compusul din titlu ca solid galben (56 mg, randament 35%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; *m/z* găsită, 528,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,04-5,95 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,53-2,33 (m, 6H), 2,15-1,99 (m, 5H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H).

Exemplul 52: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

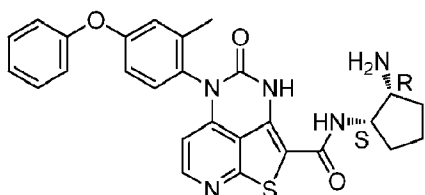
30 Etapa A: *terț*-butil ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbammat. O soluție de clorură de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 8, 980 mg, 2,25 mmol), *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbammat (1,0 g, 4,7 mmol), și trietilamină (227 mg, 2,25 mmol) în DCM (10 mL) a fost reacționată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec pentru a da compusul din titlu ca solid galben (1,3 g, randament 94%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{33}H_{35}N_5O_5S$, 613,73; *m/z* găsită, 614,1 [M+H]⁺.

40 Etapa B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *terț*-butil ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbammat (1,3 g, 2,1 mmol) în MeOH (10 mL), s-a adăugat HCl concentrat (2 mL) și a fost reacționată la temperatura camerei timp de 20 min. Reacția a fost stinsă cu H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (800 mg, 73,5% randament) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; *m/z* găsită, 514,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H),

7,27-7,12 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H).

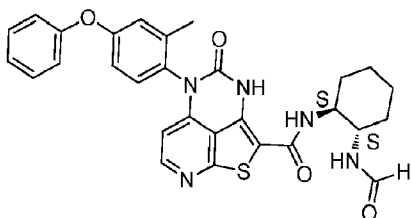
5 Etapa C: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (150 mg, 0,29 mmol) și trietilamină (50 mg, 0,50 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat propanoat de propanoil (38 mg, 0,29 mmol) și a fost reacționată la temperatura camerei timp de 20 min. Reacția a fost stinsă cu H₂O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na₂SO₄ anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (108 mg, randament 65,0%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; m/z găsită, 570,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 5H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,50-1,29 (m, 4H), 1,06-0,96 (m, 3H).

15 **Exemplul 53: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



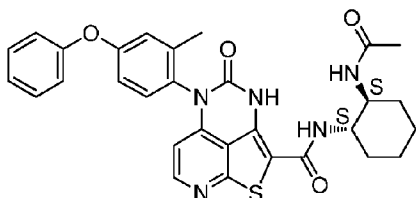
20 Compusul din titlu este produsul din etapa A, Exemplul 51. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z găsită, 500,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H).

25 **Exemplul 54: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



30 Etapa A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,61; m/z găsită, 514,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,37-8,28 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

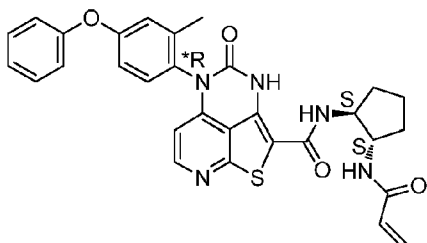
35 Etapa B: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 58, 130 mg, 0,25 mmol) și DMAP (10 mg, 0,082 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat propanoat de propanoil (33 mg, 0,25 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (63 mg, randament 46%) și 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 60). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z găsită, 542,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,20 (s, 1H), 8,42-8,26 (m, 1H), 8,14-7,87 (m, 3H), 7,52-7,33 (m, 3H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 3H), 7,04-6,92 (m, 1H), 6,05-5,89 (m, 1H), 3,94-3,66 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 3H).

Exemplul 55: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]carbamate în Etapa A, și clorură de acetil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,17 (s, 1H), 8,40-8,20 (m, 1H), 8,05-7,78 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 3H), 7,27-7,05 (m, 4H), 7,04-6,91 (m, 1H), 6,04-5,85 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,90-1,79 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,31-1,23 (m, 3H).

Exemplul 56: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

15

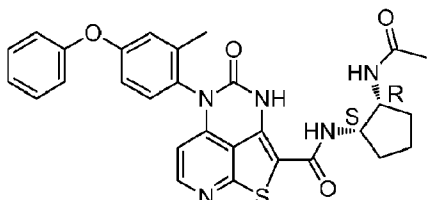


20 Etapa A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamate.

25 Etapa B: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* găsită, 554,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,38-8,23 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,28-6,17 (m, 2H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,67-5,54 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 5H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H).

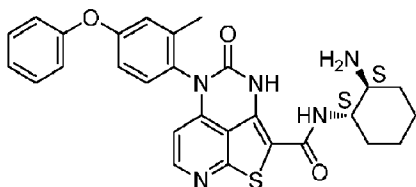
Exemplul 57: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

30



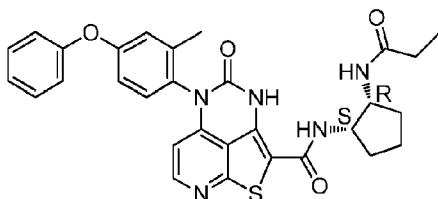
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapa B, utilizând *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă, Exemplul 51, produs din etapa A, și clorură de acetil. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* găsită, 542,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,45-4,30 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,78-1,56 (m, 3H).

Exemplul 58: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



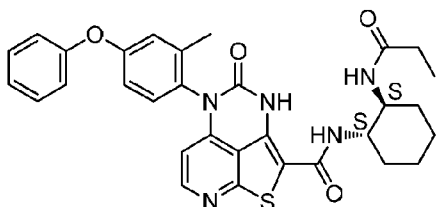
Compusul din titlu este produsul din etapa A, Exemplul 54. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z găsită, 514,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,28 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H).

Exemplul 59: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



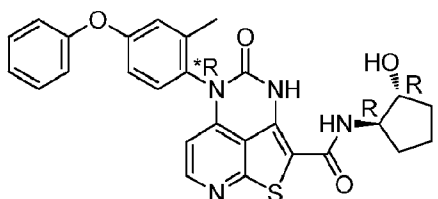
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 11, Etapa B, utilizând N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă, Exemplul 51, produs în etapa A, și clorură de propanoil. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,76-1,58 (m, 3H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplul 60: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La o soluție de N-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 58, 130 mg, 0,25 mmol) și DMAP (10 mg, 0,082 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat propanoat de propanoil (33 mg, 0,25 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (36 mg randament 25%) și N-((1S,2S)-2-Formamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 54). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z găsită, 570,2 $[M+H]^+$.

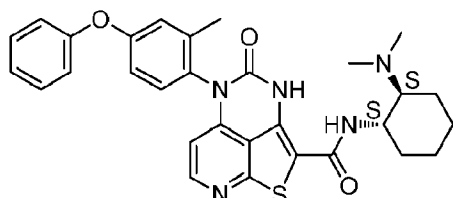
Exemplul 61: N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R) și (1R,2R)-2-aminociclopentanol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z găsită, 501,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m,

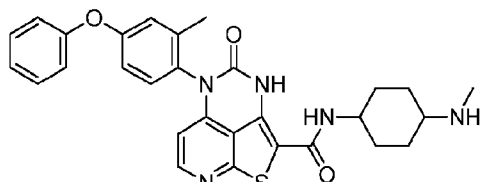
1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

Exemplul 62: *N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



La o soluție de *N-((1S,2S)-2-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 58, 63 mg, 0,12 mmol) și formaldehidă (0,3 mL) în MeOH (5 mL) s-a adăugat $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (78 mg, 0,37 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră, concentrată la sec, și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (45 mg, randament 63%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 541,7; m/z găsită, 542,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,40-8,24 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 6H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H).

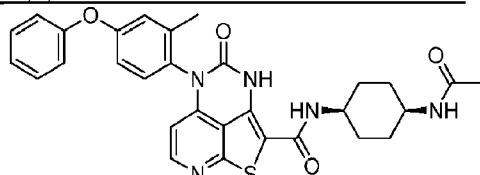
Exemplul 63: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapă A: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* O soluție de *N-((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 15, 150 mg, 0,30 mmol) și (1,1-diacetoxi-3-oxo-isobenzofuran-1-il) acetat (250 mg, 0,60 mmol) în DCM (20 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestec s-a adăugat apă și DCM și s-a filtrat. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (138 mg, randament 90,0%).

Etapă B: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* La o soluție de *5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(4-oxociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (154 mg, 0,301 mmol) și metilamină în MeOH (0,5 mL) în DCM (5 mL) s-a adăugat $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (200 mg, 0,94 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestec s-a adăugat 1 M de soluție apoasă de NH_3 și DCM. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (36 mg, randament 22%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 527,6; m/z găsită, 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, un amestec de CD_3OD și $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,09-8,03 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,75-5,67 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 7H), 1,43-1,24 (m, 4H).

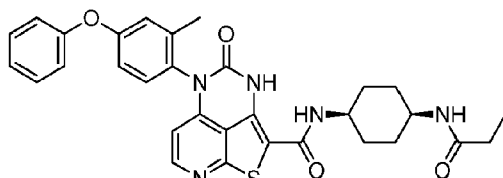
Exemplul 64: *N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



La o soluție de *N-((1S,4S)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 25, 150 mg, 0,30 mmol) și trietilamină (340 mg, 0,90 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (30 mg, 0,30 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin

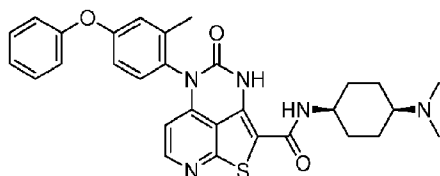
cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (103 mg, randament 62,0%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 553,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (br, 1H), 8,37-8,24 (m, 1H), 7,96-7,82 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,02-5,89 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,64-1,48 (m, 4H).

Exemplul 65: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



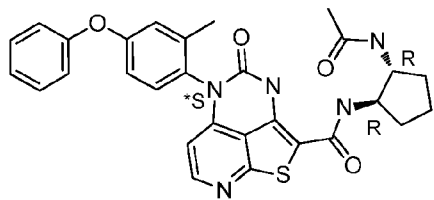
La o soluție de N-((1S,4S)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 25, 154 mg, 0,300 mmol) și trietilamină (342 mg, 0,900 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat propanoat de propanoil (28 mg, 0,21 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (76 mg, randament 44%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z găsită, 570,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, un amestec de CD_3OD și DMSO- d_6): δ 8,33-8,20 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,02-5,85 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,71-1,50 (m, 8H), 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Exemplul 66: N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La o soluție de N-((1S,4S)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 25, 150 mg, 0,30 mmol), formaldehidă (37% în apă) în DCM s-a adăugat $NaBH(OAc)_3$ și a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestec s-a adăugat o soluție apoasă 1 M de NH_3 și DCM. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (100 mg, randament 61%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z găsită, 542,3 $[M+H]^+$.

Exemplul 67: N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

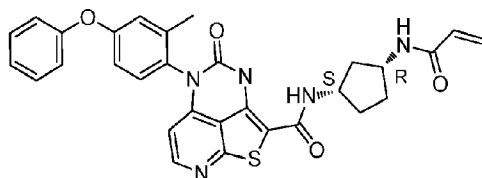


Etapa A. N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbammat.

Etapa B: N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (28,5 mg, 0,0570 mmol) și trietilamină (65 mg, 0,17 mmol) în

DCM (10 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (5,8 mg, 0,57 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 minute. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (25 mg, randament 81%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21 (br, 1H), 8,35-7,99 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,98-5,80 (m, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 1H).

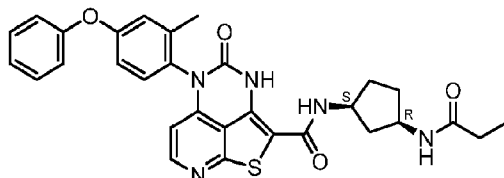
Exemplul 68: *N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A: *N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamat* în Etapa A.

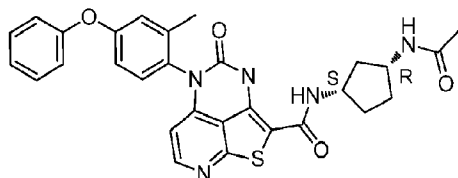
Etapa B: *N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21-10,10 (m, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,27-8,11 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,26-6,16 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 6,00-5,89 (m, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 2H).

Exemplul 69: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



La o soluție de *N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 68, produs din etapa A, 150 mg, 0,30 mmol) și trietilamină (91 mg, 0,90 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat propanoat de propanoil (39 mg, 0,30 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (140 mg, randament 83%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,14 (br, 1H), 8,34-8,16 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,98-5,86 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 5H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

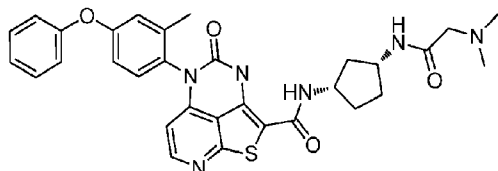
Exemplul 70: *N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

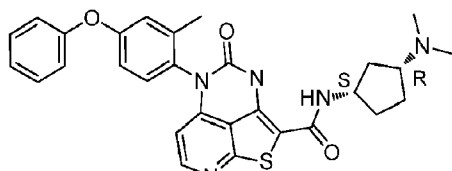


La o soluție de *N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 68, produs în etapa A, 150

mg, 0,30 mmol) și trietilamină (91 mg, 0,90 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (30 mg, 0,29 mmol) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (130 mg, randament 32%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,99-5,92 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,59-1,43 (m, 2H).

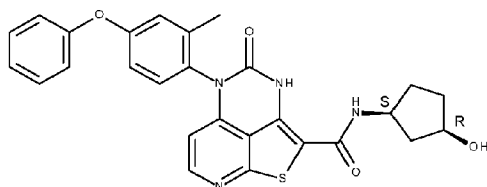
Exemplul 71: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.





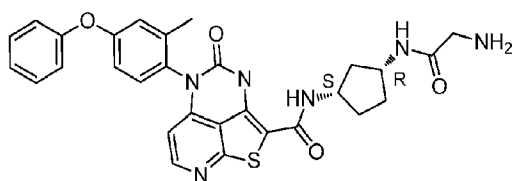
La o soluție de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 68, produs în etapa A, 150 mg, 0,30 mmol) și formaldehidă (37% în apă, 1,0 mL) în DCM (10 mL) s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,50 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore. La amestec s-a adăugat 1 M de NH₃ apoasă și DCM. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (109 mg, randament 67,0%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z găsită, 528,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD): δ 8,23-8,17 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H).

Exemplul 74: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



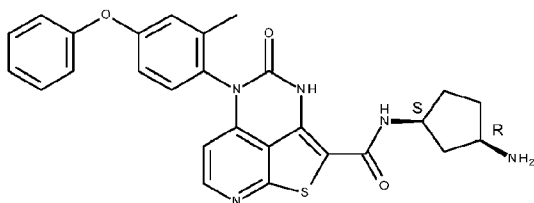
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentanol. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z găsită, 501,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,15 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H).

Exemplul 75: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

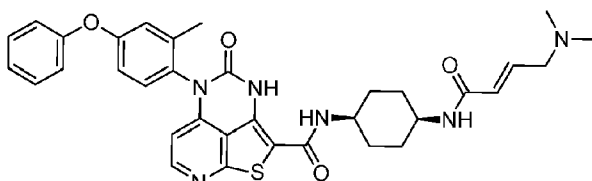


Etapa A: *tert*-butil (2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil) carbamat. O soluție de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 68, produs în etapa A, 0,15 g, 0,30 mmol), *N*-Boc-glicină (0,037 g, 0,21 mmol), HATU (0,137 g, 0,360 mmol), și trietilamină (0,091 g, 0,91 mmol) în DMF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (177 mg, randament 90,0%).

Etapa B: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *tert*-butil (2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbammat (177 mg, 0,270 mmol) în HCl concentrat (1 mL) și MeOH (5 mL) a fost concentrată la sec. Reziduul a fost dispersat între 1 M de soluție apoasă de NH₄OH și DCM. Stratul organic a fost colectat și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (130 mg, randament 85%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD și DMSO-*d*₆): δ 8,24-8,16 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H).

Exemplul 76: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-acid carboxilic (Intermediarul 1) și *tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; *m/z* găsită, 500,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD și $DMSO-d_6$): δ 8,06-8,03 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,73-5,69 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H).

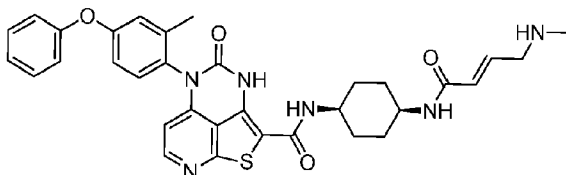
Exemplul 77: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

15 Etapa A: *Tert*-butil ((*E*)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate. La o soluție de acid (*E*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)but-2-enoic (Intermediarul 34, 150 mg, 0,75 mmol), HATU (190 mg, 0,50 mmol), și trietilamină (101 mg, 1,00 mmol) în DMF (2 mL) s-a adăugat *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 25, 154 mg, 0,300 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (30 mg, randament 14%).

25 Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *tert*-butil ((*E*)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate (56 mg, 0,080 mmol) în MeOH (2 mL) s-a adăugat HCl concentrat apos (0,2 mL). Amestecul a fost concentrat la sec și a fost purificat prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (48 mg, randament 99%).

30 Etapa C: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-aminobut-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (32 mg, 0,054 mmol) și formaldehidă (37% în apă, 1,0 mL) în DCM (10 mL) s-a adăugat $NaBH(OAc)_3$ (200 mg, 0,94 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. La amestec s-a adăugat 1 M de soluție apoasă de NH_4OH și DCM. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (15 mg, randament 43%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{34}H_{36}N_6O_4S$, 624,8; *m/z* găsită, 625,3 $[M+H]^+$.

40 **Exemplul 78: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



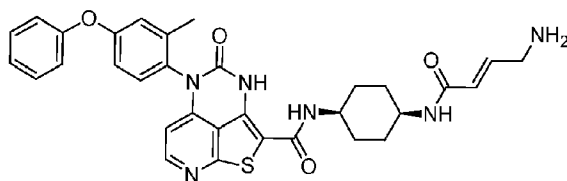
45 Etapa A: *tert*-butil metil((*E*)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate. O soluție de *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-

3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 25, 100 mg, 0,20 mmol), acid (*E*)-4-(*terț-butoxicarbonilamino*)but-2-enoic (Intermediarul 34, 43 mg, 0,20 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol), și trietilamină (40 mg, 0,40 mmol) în DMF (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (71 mg, randament 50%).

Etapă B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

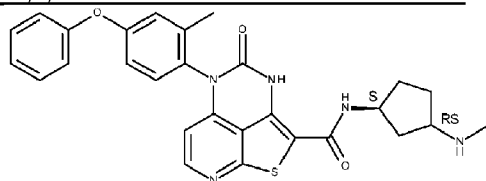
La o soluție de *terț-butil* metil((*E*)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamit (71 mg, 0,10 mmol) în MeOH (3 mL) s-a adăugat HCl concentrat apos (0,5 mL). Amestecul a fost concentrat la sec și reziduul a fost dispersat între DCM și 10% NH₄OH apoasă. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (22 mg, randament 35%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₃H₃₄N₆O₄S, 610,7; m/z găsită, 611,3 [M+H]⁺.

Exemplul 79: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu este produsul din etapa B, Exemplul 77. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; m/z găsită, 597,3 [M+H]⁺.

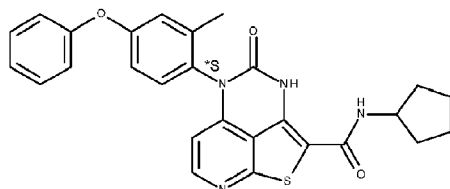
Exemplul 80: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapă A: (*S*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(3-oxociclopentil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *N*-((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 74, 250 mg, 0,50 mmol) și Dess-Martin periodinană (424 mg, 1,00 mmol) în DCM (20 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. S-au adăugat apă și DCM la amestec și apoi acesta a fost filtrat. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec, și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (249 mg, randament 100%).

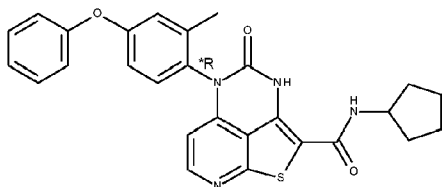
Etapă B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de (*S*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(3-oxociclopentil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (249 mg, 0,499 mmol) și o soluție metanolică de metilamină (1,0 mL) în DCM (8 mL) s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,50 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore. Amestecul a fost dispersat între DCM și apă. Stratul organic a fost colectat, concentrat la sec și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană și apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (20 mg, randament 8%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD și DMSO-*d*₆): δ 8,09-8,03 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H).

Exemplul 81: *N*-Ciclopentil-5-(*S*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



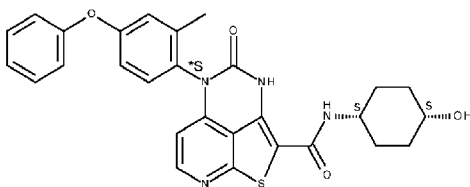
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 28; 794 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *S; 67 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₃S, 484,6; m/z găsită, 484,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 6,88 (m, 6H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 5H), 1,81 - 1,59 (m, 4H), 1,51 (ddq, *J* = 13,5, 8,6, 6,7 Hz, 2H).

Exemplul 82: *N*-Ciclopentil-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



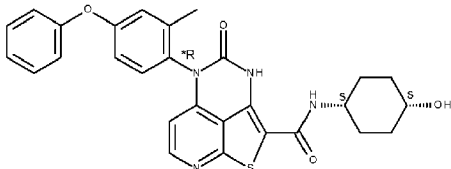
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 28; 794 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 30% MeOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *R; 67 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₃S, 484,6; m/z găsită, 484,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,25 - 6,91 (m, 6H), 6,00 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,36 (h, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 5H), 1,79 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,40 (m, 2H).

Exemplul 83: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



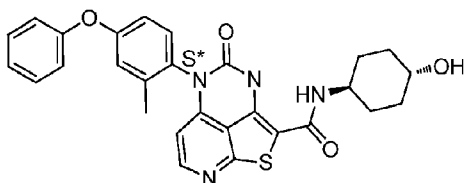
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 16, 843 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 55% CO₂, 45% MeOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *S; 37 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 9,44 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 6,91 (m, 7H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,84 - 1,66 (m, 8H).

Exemplul 84: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



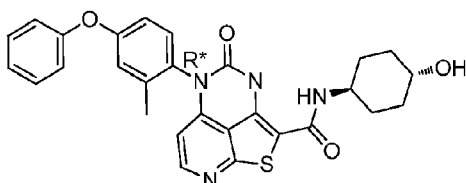
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 16, 843 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 55% CO₂, 45% MeOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *R; 35 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺.

Exemplul 85: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



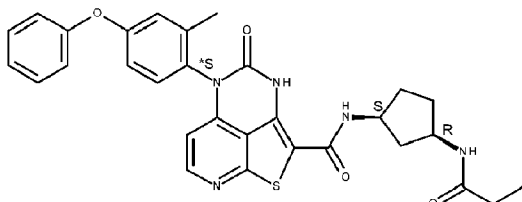
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 15; 843 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *S; 18 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,07 (m, 4H), 7,07 - 6,91 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 7H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 1H).

Exemplul 86: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 15; 843 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *R; 18 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,07 (m, 4H), 7,06 - 6,90 (m, 2H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 7H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 2H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

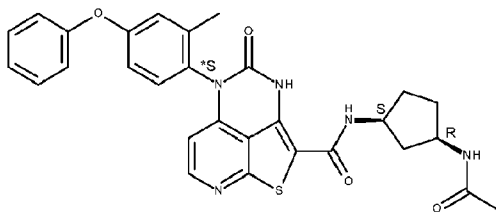
Exemplul 87: 5-(*)*S*-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *ter*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate în Etapa A.

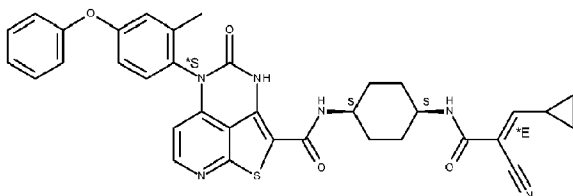
Etapa B: 5-(*)*S*-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (90 mg, 0,18 mmol) și trietilamină (57 mg, 0,56 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat propanoat de propanoil (24 mg, 0,18 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (53 mg, randament 51%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,15 (s, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,25-8,12 (m, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,98-5,89 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 5H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 88: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La o soluție de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 87, produs în etapa A, 90 mg, 0,18 mmol) și trietilamină (57 mg, 0,56 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (24 mg, 0,24 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (53 mg, randament 53%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* găsită, 542,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,16 (s, 1H), 8,37-8,12 (m, 2H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,97-5,87 (m, 1H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H).

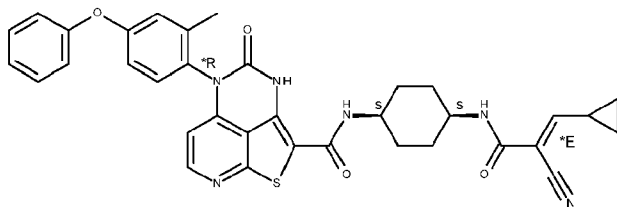
Exemplul 89: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 7 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț*-butil ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamate în Etapa A.

Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (29,5 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer **S*; 10 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₅H₃₂N₆O₄S, 632,7; *m/z* găsită, 632,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 6,84 (m, 9H), 6,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,88 (m, 2H), 2,17 - 1,68 (m, 12H), 1,38 - 1,18 (m, 3H), 1,03 - 0,79 (m, 2H).

Exemplul 90: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

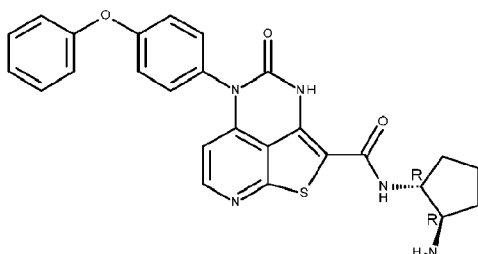


Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilactylamido)ciclohexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat utilizând etapele A-B în Exemplul 19 (43 mg).

Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*S*,4*S*)-4-(**E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 19; 29,5 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer **R*; 11 mg). MS

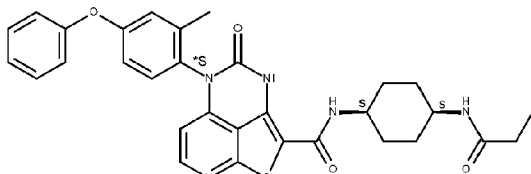
(ESI): masă calc. pentru $C_{35}H_{32}N_6O_4S$, 632,7; m/z găsită, 632,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 - 6,87 (m, 9H), 6,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 2,17 - 1,68 (m, 12H), 1,37 - 1,23 (m, 3H), 1,05 - 0,77 (m, 3H).

5 **Exemplul 91: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



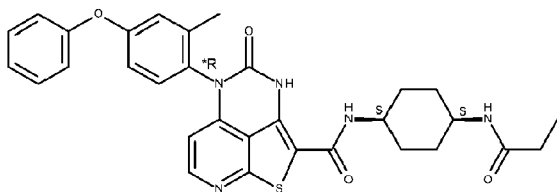
La o fiolă de scintilație uscată sub Ar cu o bară de agitare conținând (1*R*,2*R*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-ciclopentandiamină (306,6 mg, 1,531 mmol), diizopropiletilamină (0,525 mL, 3,00 mmol), și THF (4 mL) s-a adăugat încet la temperatura camerei clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) în picătură prin seringă și a fost agitată la temperatura camerei. S-a format un precipitat în soluția de reacție, care a fost filtrat și clătit cu eter. Reziduul a fost dizolvat în DCM și s-a adăugat un exces de HCL în dioxan (4 M, 5 mL) și a fost agitat timp de 90 min la 50°C. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost dizolvat în DMSO și purificat prin HPLC pentru a da compusul din titlu (189,1 mg, randament 38,94%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z găsită, 486,1 $[M+H]^+$.

15 **Exemplul 92: 5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



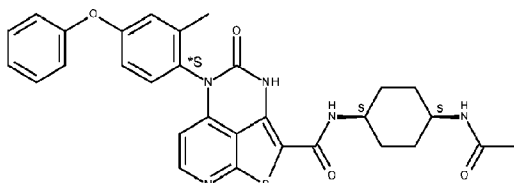
O purificare chirală a fost efectuată pe 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 65; 76 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO_2 , 50% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *S*; 33 mg, randament 17%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z găsită, 569,2 $[M+H]^+$.

25 **Exemplul 93: 5-(*R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



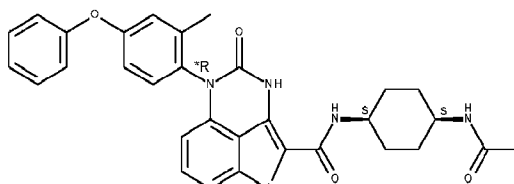
O purificare chirală a fost efectuată pe 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,4*S*)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 65; 76 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO_2 , 50% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *R*; 30 mg, randament 16%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z găsită, 569,2 $[M+H]^+$.

35 **Exemplul 94: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



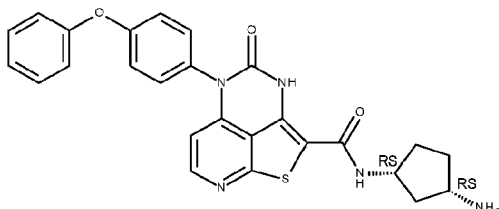
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*S*,4*S*)-4-acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 64; 103 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO₂, 50% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer **S*; 36 mg, randament 19%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,7; *m/z* găsită, 555,2 [M+H]⁺.

Exemplul 95: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*S*,4*S*)-4-acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 64; 103 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO₂, 50% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer **R*; 36 mg, randament 19%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,7; *m/z* găsită, 555,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 9,48 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 49,6, 7,4 Hz, 2H), 4,20 - 3,87 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 4H), 1,81 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 2H).

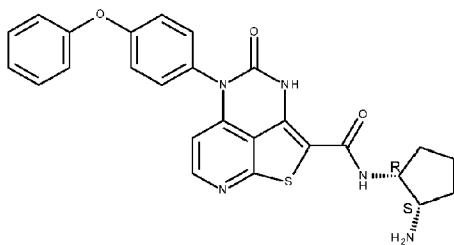
Exemplul 96: *N*-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: Racemic-terț-butil (3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamate. La o fiolă de scintilație uscată sub Ar cu o bară de agitare conținând terț-butil rac-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamate (295 mg, 1,48 mmol), THF (4 mL), și DIPEA (0,525 mL, 3 mmol) s-a adăugat încet (în picătură) la temperatura camerei clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol). Când LCMS a arătat că reacția s-a terminat, reacția a fost concentrată la sec și dizolvată în DCM.

Etapa B: *N*-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de racemic-terț-butil (3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamate în HCl în dioxan (4 M, 5 mL) a fost agitată la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec, dizolvat în DMF și purificat prin HPLC pentru a da compusul din titlu (231,6 mg, randament 47,70%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; *m/z* găsită, 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,14 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 4H), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 6,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 2,60 - 2,46 (m, 1H), 2,21 - 1,60 (m, 5H).

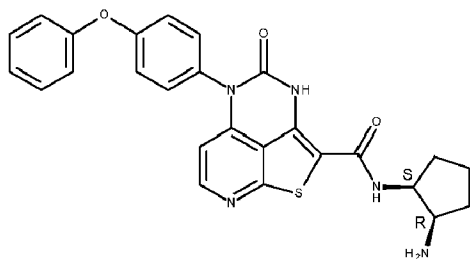
Exemplul 97: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: Tert-butil ((1S,2R)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamate. Intr-o fiolă de scintilație uscată sub Ar cu o bară de agitare conținând *tert-butil* ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamate (301,2 mg, 1,504 mmol), THF (4 mL), și diizopropiletilamină (0,525 mL, 3,00 mmol) s-a adăugat încet (în picătură) la temperatura camerei clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol). Progresul reacției a fost monitorizat prin LCMS. S-a format un precipitat care a fost filtrat și clătit cu eter.

Etapa B: N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Precipitatul din etapa A a fost dizolvat în DCM și s-a adăugat un exces de HCl în dioxan (4 M, 5 mL) și a fost agitat la 50°C timp de 90 min. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost dizolvat în DMF și purificat prin HPLC pentru a da compusul din titlu (142,3 mg, randament 29,31%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z găsită, 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (s, 1H), 7,48 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,03 (m, 6H), 6,11 (s, 1H), 4,59 - 4,38 (m, 1H), 3,78 - 3,58 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,65 (m, 4H).

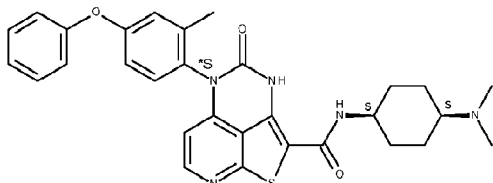
Exemplul 98: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: Tert-butil ((1R,2S)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamate. Intr-o fiolă de scintilație uscată sub Ar cu o bară de agitare conținând (1R,2S)-2-amino-1-(N-Boc-amino)ciclopentan (296,5 mg, 1,480 mmol), THF (4 mL), și diizopropiletilamină (0,525 mL, 3,00 mmol) s-a adăugat încet (în picătură) la temperatura camerei clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol). Progresul reacției a fost monitorizat prin LCMS. S-a format un precipitat care a fost filtrat și clătit cu eter.

Etapa B: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Precipitatul, din etapa A, a fost dizolvat în DCM și s-a adăugat un exces de HCl în dioxan (4 M, 5 mL) și a fost agitat la 50°C timp de 90 min. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost dizolvat în DMF și purificat prin HPLC pentru a da compusul din titlu (126,6 mg, randament 26,07%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z găsită, 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,24 (m, 4H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 6,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,58 (m, 4H).

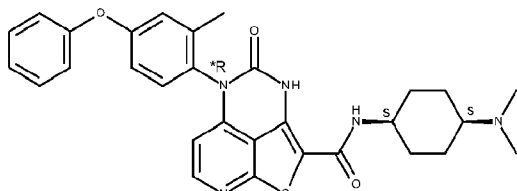
Exemplul 99: N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



O purificare chirală a fost efectuată pe N-((1S,4S)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 66;

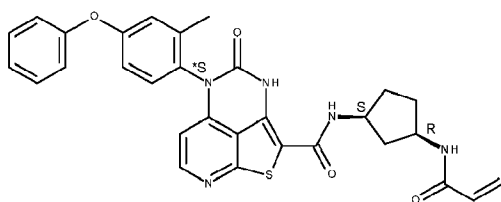
100 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *S; 30 mg, randament 17%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z găsită, 541,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (s, 0H), 7,23 - 7,06 (m, 4H), 7,03 - 6,89 (m, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,18 (dq, *J* = 6,7, 3,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,13 (s, 4H), 1,92 - 1,55 (m, 8H).

Exemplul 100: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



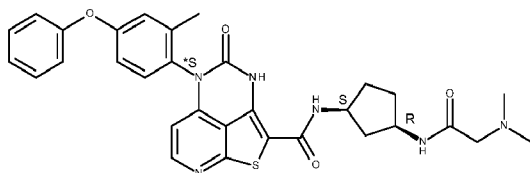
O purificare chirală a fost efectuată pe *N*-((1*S*,4*S*)-4-(dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 66; 100 mg) prin SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OJ-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% EtOH) pentru a da compusul din titlu (ca atropizomer *R; 32 mg, randament 18%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z găsită, 541,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,25 - 7,06 (m, 4H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 1H), 2,31 (s, 6H), 2,13 (s, 4H), 1,92 - 1,63 (m, 8H).

Exemplul 101: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



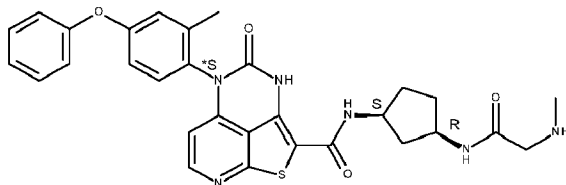
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate (Intermediarul 37) în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z găsită, 554,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,16 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,26-8,10 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,25-6,16 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 5,97-5,90 (m, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H).

Exemplul 102: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La un amestec de 2-(dimetilamino)acid acetic (32 mg, 0,31 mmol), HATU (119 mg, 0,313 mmol), și trietilamină (95 mg, 0,94 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 87, produs în etapa A, 156 mg, 0,312 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană și apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (59 mg, randament 96%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z găsită, 585,4 [M+H]⁺.

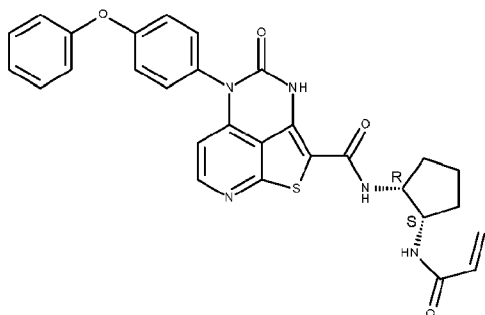
Exemplul 103: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



5 Etapa A: *Tert*-butil metil(2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamat. La un amestec de Boc-sarcozină (31 mg, 0,16 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol), și trietilamină (49 mg, 0,48 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 87, produs în etapa A, 80 mg, 0,16 mmol) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (107 mg, randament 100%).

10 Etapa B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *terț*-butil metil(2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbam (107 mg, 0,16 mmol) în HCl concentrat (1 mL) și MeOH (5 mL) a fost concentrată la sec. Reziduul a fost dispersat între 1 M de soluție apoasă de NH₃ și DCM. Stratul organic a fost colectat și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (57 mg, randament 63%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* găsită, 571,4 [M+H]⁺.

15 Exemplul 104: *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



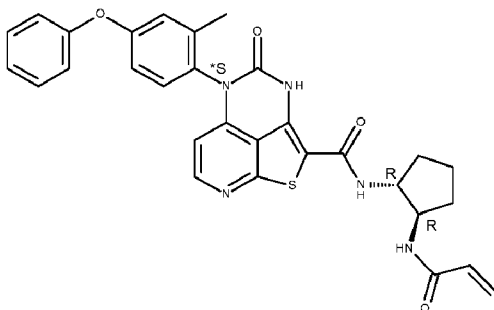
20 Etapa A: *Tert*-butil ((1*S*,2*R*)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamat. Într-o fiolă de scintilație uscată sub Ar conținând o bară de agitare s-au adăugat *terț*-butil *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbam (301,2 mg, 1,504 mmol), THF (4 mL), și diizopropiletilamină (0,525 mL, 3,00 mmol). S-a adăugat clorura de 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) în picătură la soluția de reacție de mai sus. S-a format un precipitat solid care a fost filtrat și clătit cu eter. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

25 Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. *Tert*-butil ((1*S*,2*R*)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido) ciclopentil)carbamatul a fost dizolvat în DCM și s-a adăugat un exces de HCl în dioxan (4 M, 5 mL) și a fost reacționat timp de 90 min la 50°C. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost dizolvat în DMF și a fost purificat prin HPLC de bază cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (142 mg, randament 29,3%).

30 Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Într-o fiolă sub argon dintr-un mic cuptor cu microunde uscat, s-a adăugat *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (45,8 mg, 0,094 mmol), DCM (1,0 mL), și trietilamină (0,067 mL, 0,47 mmol). Fiola a fost răcită la -20°C într-o baie cu gheață/acetona și s-au adăugat 0,17 mL soluție de clorură de prop-2-enoil în DCM (0,5 mL în 10 mL DCM) în picătură peste 10-15 min și apoi a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei încet peste 5 min. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, și apoi prin HPLC de bază cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (7,6 mg, randament 15%). MS (ESI): masă

calc. pentru $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z găsită, 540,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (s, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,04 (m, 5H), 6,38 - 6,04 (m, 3H), 5,61 (dd, $J = 10,2, 1,9$ Hz, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 2,16 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,55 (m, 4H).

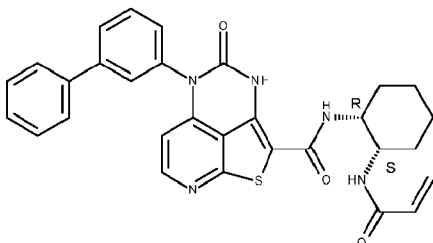
Exemplul 105: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenonfevil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

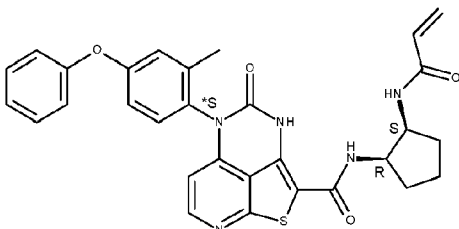
(Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,3R)-3-aminociclopentil]carbamate* în loc de *terț-butil ((1S,4S)-4-aminociclohexil)carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30-7,24 (mz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,29-6,15 (m, 2H), 6,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 5H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H).

Exemplul 106: *5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 19) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_3S$, 537,6; m/z găsită, 538,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,94 (s, 1H), 8,33-8,22 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 4H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 1H), 6,16-6,08 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,27-4,11 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H).

Exemplul 107: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



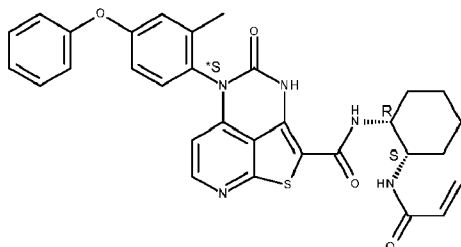
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

(Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m,

3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,31-6,14 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 2H), 2,17-2,03 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Exemplul 108: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

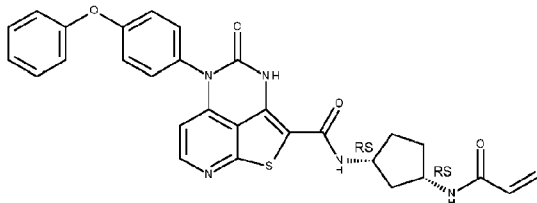
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRAL până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z găsită, 568,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,97 (s, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 7,96-7,71 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,45-6,33 (m, 1H), 6,18-6,08 (m, 1H), 6,00-5,88 (m, 1H), 5,62-5,53 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H).

15

Exemplul 109: *N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

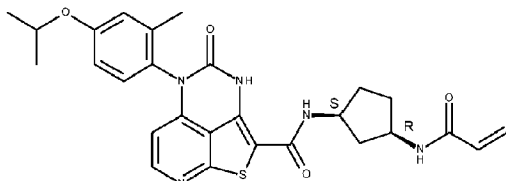


20

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, utilizând clorura de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil rac-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z găsită, 540,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 5H), 6,41 (dd, $J = 16,8, 1,3$ Hz, 1H), 6,16 - 6,04 (m, 2H), 5,69 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 1H), 3,79 - 3,49 (m, 1H), 2,46 - 1,75 (m, 6H).

25

Exemplul 110: *N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



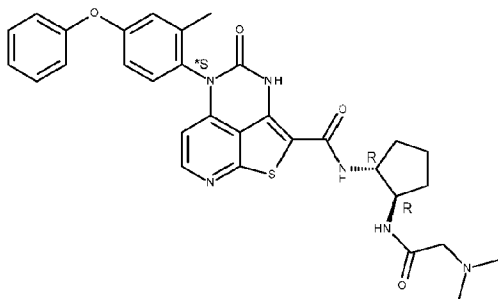
30

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și *terț-butil N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z găsită, 520,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,29-7,11 (m, 1H), 7,06-6,82 (m, 2H), 6,37-6,15 (m, 2H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,76-5,52 (m, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,44-4,11 (m, 2H), 2,58-2,40 (m, 1H), 2,19-1,95 (m, 5H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 6H).

35

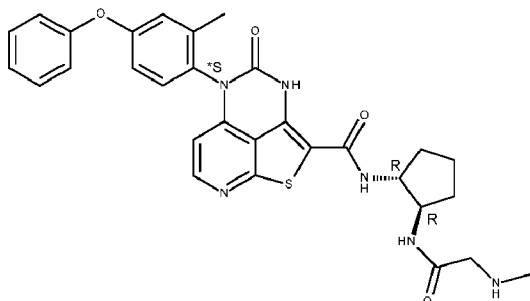
Exemplul 111: *N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

40



La o soluție agitată de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 67, produs în etapa A, 100 mg, 0,2 mmol) în DMF (3 mL) s-au adăugat acid 2-(dimetilamino)acetic (22 mg, 0,16 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol), și trietilamină (40 mg, 0,40 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost partiționat între acetat de etil și apă. Stratul organic a fost separat, agitat cu saramură și uscat pe Na₂SO₄ anhidru. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (59 mg, randament 50%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; *m/z* găsită, 585,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,39-4,11 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 6H), 2,18-2,06 (m, 5H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 2H).

Exemplul 112: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

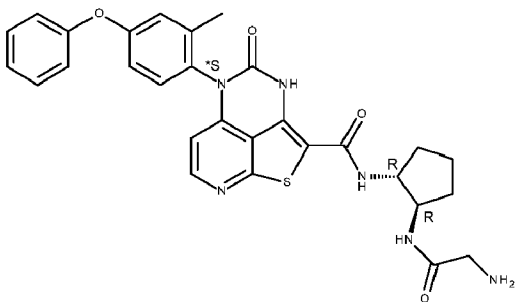


Etapă A: *Tert-butil* metil(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbammat.

La o soluție agitată de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 67, produs în etapa A, 80 mg, 0,16 mmol) în DMF (3 mL) s-au adăugat acid 2-[*terț-butoxicarbonil*(metil)amino]acetic (36 mg, 0,16 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol), și diizopropiletilamină (45 mg, 0,35 mmol). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost partiționat între acetat de etil și apă. Stratul organic a fost separat, agitat cu saramură și uscat pe Na₂SO₄ anhidru. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (70 mg, randament 65%).

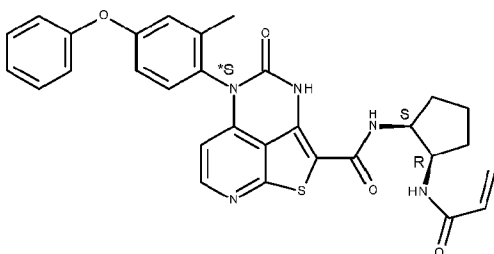
Etapă B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *terț-butil* metil(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbammat (70 mg, 0,10 mmol) în HCl concentrat (2 mL) și MeOH (15 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de aproximativ 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben (56 mg, randament 87%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* găsită, 571,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,32-4,16 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,21-2,04 (m, 5H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 2H).

Exemplul 113: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



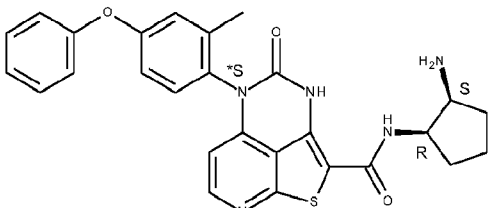
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 112, utilizând acidul 2-(*terț-butoxicarbonilamino*)acetic din Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,25-2,05 (m, 5H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 2H).

Exemplul 114: *N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



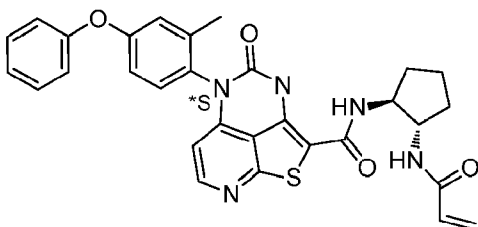
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului $(*)S$) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,35-6,12 (m, 2H), 6,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,68-5,52 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 2,24 - 1,99 (m, 5H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,54 (m, 3H).

Exemplul 115: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului $(*)S$) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H).

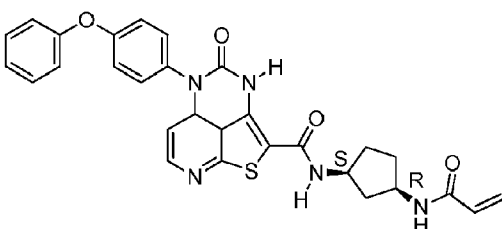
Exemplul 116: *N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

(Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 5H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 2H).

Exemplul 117: *N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.

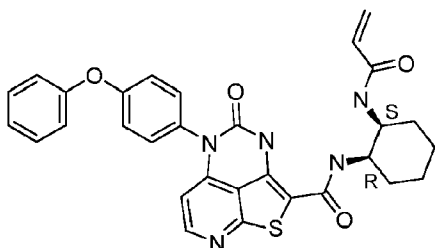


Etapă A. *terț-butil ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamate*. Într-o fiolă de scintilație uscată sub Ar conținând o bară de agitare s-au adăugat *terț-butil ((1R,3S)-3-aminociclopentil)carbamate* (309,3 mg, 1,544 mmol), diizopropiletilamină (0,50 mL, 2,9 mmol), și THF (4 mL). Apoi, s-a adăugat încet clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) printr-o seringă la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost purificată prin HPLC acidă cu fază inversă Gilson.

Etapă B. *N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Terț-butil ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil) carbamate* a fost dizolvat în DCM (5 mL) și 2 M HCl în eter (5 mL) și a fost agitat peste noapte (20 ore) la temperatura camerei. Reacția a fost filtrată și precipitatul a fost clătit cu DCM. Reziduul a fost dizolvat în metanol și s-a adăugat acetonitril. Reacția a fost concentrată la sec și liofilizată pentru a da compusul din titlu (252,1 mg, 51,9% în două etape). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,57; m/z găsită, 486,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,24 - 7,08 (m, 6H), 6,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,61 - 2,49 (m, 1H), 2,21 - 1,76 (m, 5H).

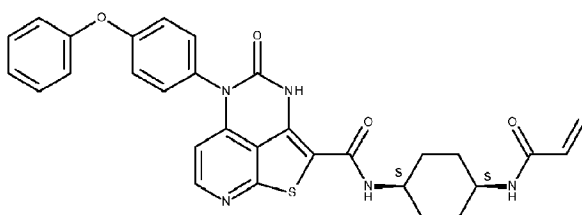
Etapă C: *N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Într-o fiolă de scintilație uscată sub Ar conținând o bară de agitare s-au adăugat *N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (112,7 mg, 0,232 mmol), DCM (3,38 mL), și trietilamină (0,225 mL, 1,62 mmol). Suspensia albă a fost răcită la $-20^\circ C$ într-o baie cu gheață/acetonă. La soluție s-a adăugat încet clorură de prop-2-enoil (0,0187 mL, 0,22 mmol) ca soluție în DCM (0,5 mL în 10 mL, adăugând 0,37 mL din această soluție). Reacția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei cu agitare și a fost agitată timp de 10 minute. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost dizolvat în metanol și a fost purificat prin HPLC de bază cu fază inversă pe o coloană dionex pentru a da compusul din titlu (16,3 mg, randament 13,0%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z găsită, 540,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,25 - 7,04 (m, 6H), 6,48 - 6,25 (m, 2H), 6,21 - 6,03 (m, 2H), 5,70 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,48 - 4,00 (m, 2H), 2,57 - 2,40 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 4H).

Exemplul 118: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



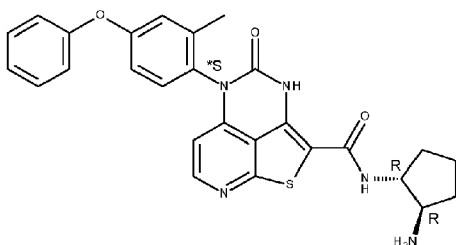
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 (dddd, $J = 10,7, 8,7, 6,4, 2,1$ Hz, 4H), 7,22 - 7,05 (m, 5H), 6,49 - 6,35 (m, 1H), 6,27 (dd, $J = 17,0, 1,9$ Hz, 1H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 1,89 - 1,44 (m, 9H).

Exemplul 119: *N-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



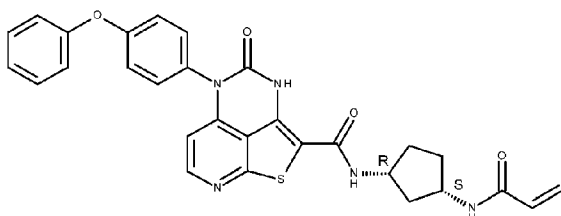
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și 1-*N*-*boc*-*cis*-1,4-ciclohexildiamină în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 6,38 - 6,28 (m, 1H), 6,27 - 6,14 (m, 2H), 5,75 - 5,57 (m, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 8H).

Exemplul 120: *N-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



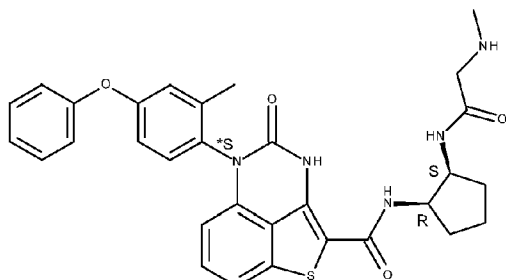
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terț-butil* *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 1H).

Exemplul 121: *N-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 45). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; *m/z* găsită, 540,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,28 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,25 - 7,02 (m, 6H), 6,41 (dd, *J* = 16,9, 1,3 Hz, 1H), 6,19 - 5,91 (m, 2H), 5,70 (dd, *J* = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 1H), 2,74 - 1,77 (m, 6H).

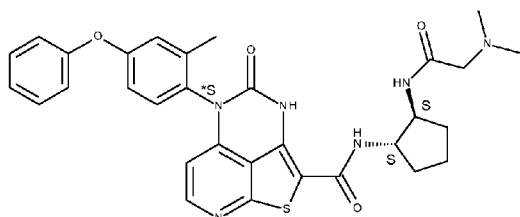
Exemplul 122: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbammat.

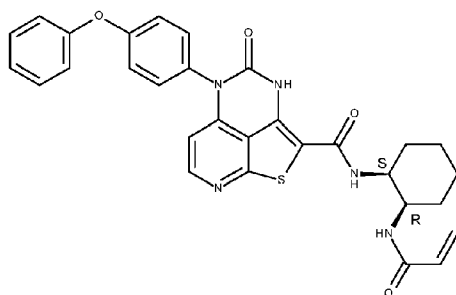
Etapa B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (70 mg, 0,14 mmol), acid 2-[*terț*-butoxicarbonil(metil)amino]acetic (26 mg, 0,14 mmol), trietilamină (28 mg, 0,28 mmol), și HATU (53 mg, 0,14 mmol) în DMF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. S-a adăugat apă și precipitatul a fost filtrat pentru a da un solid galben pal. Solidul a fost dizolvat în MeOH (2 mL) și HCl (2 mL) și a fost încălzit la 50°C timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (62 mg, randament 98%). MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* găsită, 571,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 5H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 3H).

Exemplul 123: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



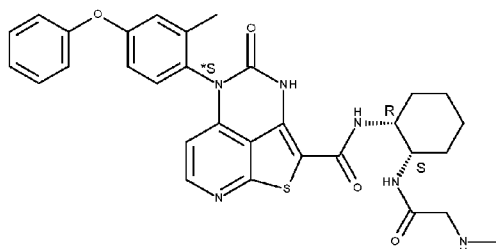
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbammat în Etapa A, și acid 2-(dimetilamino)acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; *m/z* găsită, 585,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,16-2,07 (m, 5H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H).

Exemplul 124: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acridamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclohexil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,22 - 7,06 (m, 5H), 6,49 - 6,36 (m, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 1,89 - 1,41 (m, 9H).

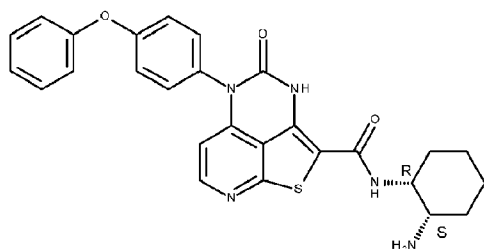
10 **Exemplul 125:** 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



15 Etapa A. N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclohexil]carbamate*.

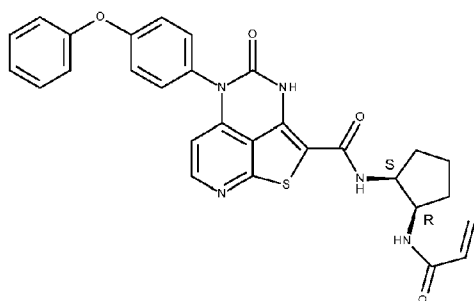
20 Etapa B. 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122, Etapa B, utilizând acid 2-[*terț-butoxicarbonil*(metil)amino]acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z găsită, 585,2 $[M+H]^+$.

25 **Exemplul 126:** N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A-B, utilizând clorura de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,24 (m, 4H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 1,93 - 1,38 (m, 9H).

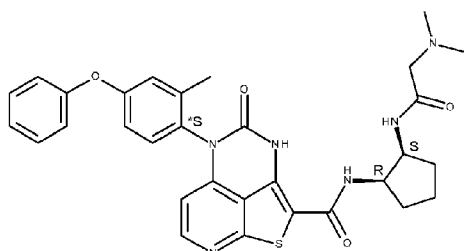
35 **Exemplul 127:** N-((1S,2R)-2-Acrilamidocicloheptil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, utilizând clorura de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil* *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; *m/z* găsită, 540,1 $[M+H]^+$.

5

Exemplul 128: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

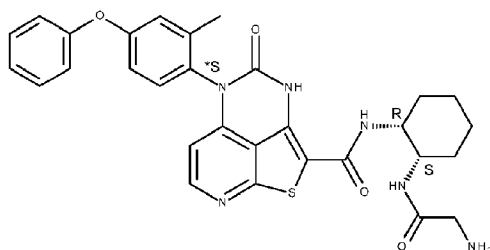


10

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122, utilizând acid 2-(dimetilamino)acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; *m/z* găsită, 585,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,13-2,02 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 3H).

15

Exemplul 129: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

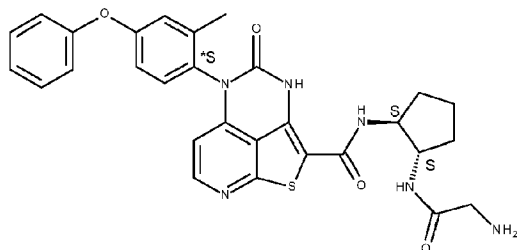


20

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 125, produs în etapa A), și acid 2-(*terț-butoxicarbonilamino*)acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; *m/z* găsită, 571,2 $[M+H]^+$.

25

Exemplul 130: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

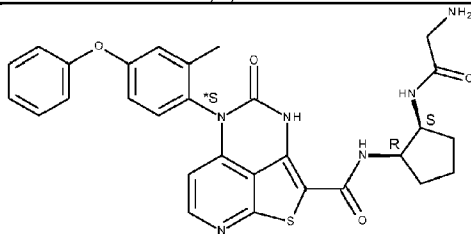


30

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

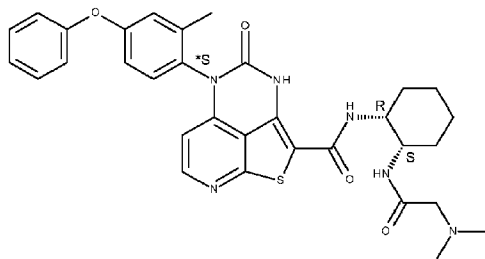
(Intermediar 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamit* în Etapa A, și acid (2-*terț-butoxi-2-oxo-etil*)carbamic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 4H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 2H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88-1,74 (m, 3H), 1,64-1,50 (m, 1H).

Exemplul 131: N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



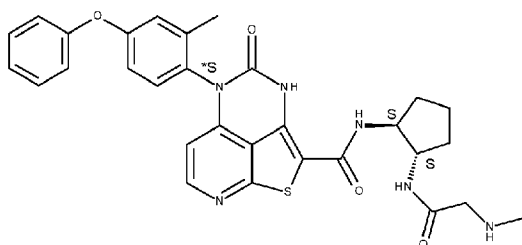
La o soluție de N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 115, 52,0 mg, 0,104 mmol) și trietilamină (21 mg, 0,21 mmol) în DCM (10 mL) s-a adăugat (2,5-dioxopirolidin-1-il) 2-(*terț-butoxicarbonilamino*)acetat (57 mg, 0,21 mmol) într-o baie cu gheață, apoi s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și reziduul a fost dizolvat în HCl (2 mL) și MeOH (mL) și încălzit la 50°C și agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat la sec și a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (43 mg, randament 97%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,16-2,08 (m, 4H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 3H).

Exemplul 132: N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122, Etapa B, utilizând N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 125, produs în etapa A) și acid 2-(dimetilamino)acetic. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₂H₃₄N₆O₄S, 598,7; m/z găsită, 599,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24-8,20 (m, 1H), 8,20-8,09 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 5,88-5,82 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 3H).

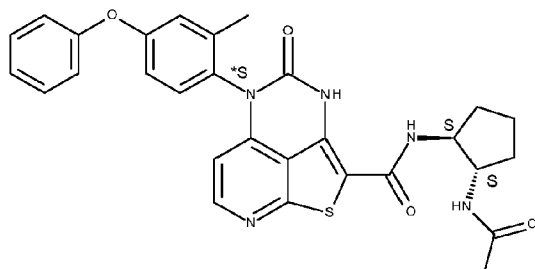
Exemplul 133: 5-(*)S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

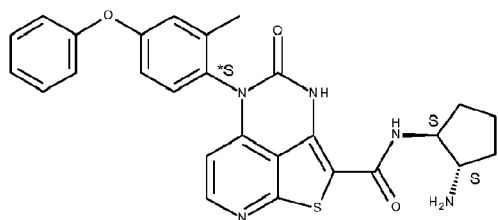
(Intermediar 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbam* în Etapa A, și acid 2-[*terț-butoxicarbonil(metil)amino*] acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,75 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 4,22-4,04 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,61-1,49 (m, 1H).

Exemplul 134: *N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



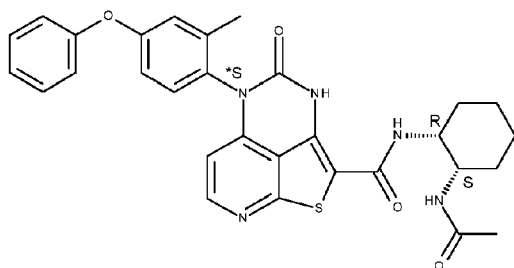
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbam* în Etapa A, și clorură de acetil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 1H).

Exemplul 135: *N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbam*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,19-7,04 (m, 4H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 5,76 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 3H), 1,50-1,39 (m, 1H).

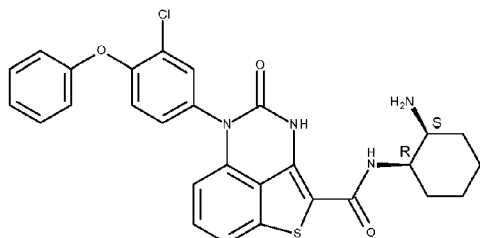
Exemplul 136: *N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



La o soluție de *N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 125, produs în etapa A, 77 mg, 0,15 mmol) și trietilamină (46 mg, 0,45 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat anhidridă acetică (15 mg, 0,15 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost

purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (64 mg, randament 77%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,96 (s, 1H), 8,36-8,22 (m, 1H), 7,82-7,64 (m, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,01-5,86 (m, 1H), 4,14-4,01 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H).

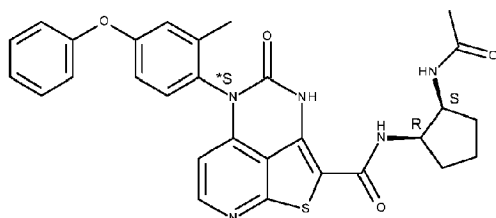
Exemplul 137: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. acid 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizand 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzen in Etapa A.

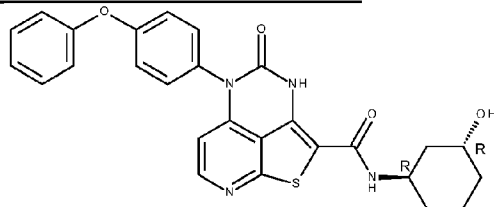
Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *terf*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}ClN_5O_3S$, 534,0; m/z găsită, 534,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,10 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H).

Exemplul 138: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

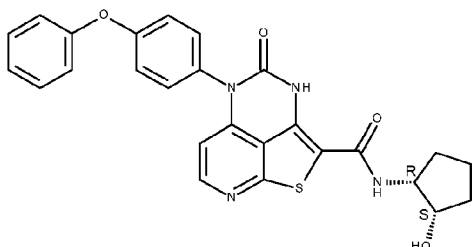


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 136 utilizand *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 115). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,40-4,29(m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 3H).

Exemplul 139: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

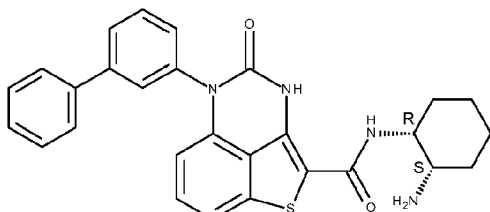


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorura de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și (1*R*,3*R*)-3-aminociclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z găsită, 501,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,04 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,82 - 3,56 (m, 0H), 2,66 - 2,28 (m, 1H), 2,12 - 1,80 (m, 3H), 1,77 - 1,52 (m, 4H), 1,47 - 1,17 (m, 1H).

Exemplul 140: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

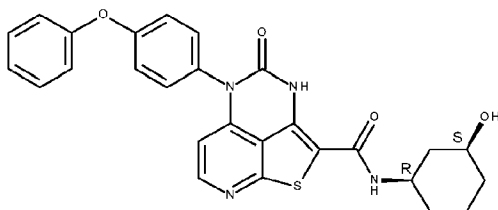
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,6; m/z găsită, 487 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,26 - 7,03 (m, 5H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 2,11 - 1,53 (m, 7H).

10

Exemplul 141: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

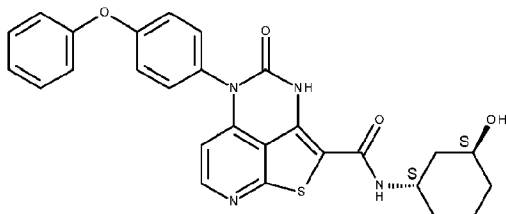
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 19) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_2S$, 483,6; m/z găsită, 484,2 $[M+H]^+$.

20

Exemplul 142: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și (1*R*,3*R*)-3-aminociclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z găsită, 501,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,52 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,40 (m, 7H).

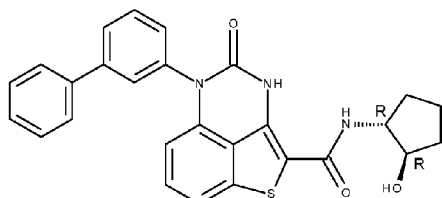
30

Exemplul 143: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și (1*S*,3*S*)-3-aminociclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru

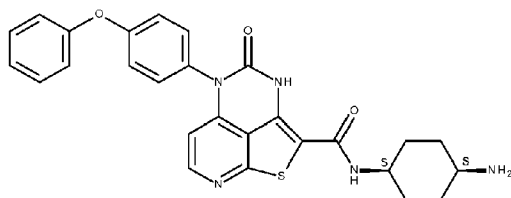
$C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z găsită, 501,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 5H), 6,25 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,16 - 1,29 (m, 9H).

- 5 **Exemplul 144: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



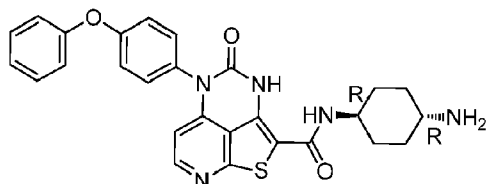
- 10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 19) și (1R,2R)-2-aminociclopentanol, nefiind necesară deprotejarea cu HCl ca atunci când s-a utilizat (1R,2R)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{22}N_4O_3S$, 470,5; m/z găsită, 471,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,10 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,53-1,41 (m, 2H).

Exemplul 145: N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



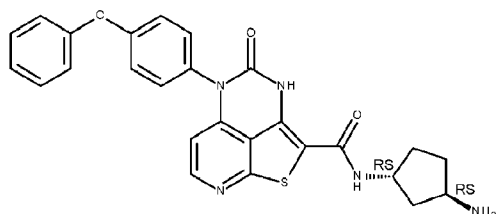
- 20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapele A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *tert*-butil N-(4-aminociclohexil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, $[M+H]^+$.

- 25 **Exemplul 146: N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



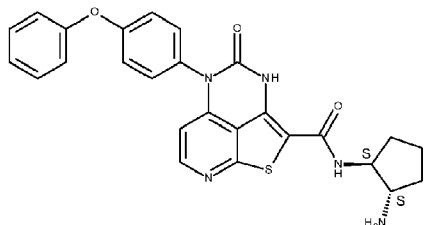
- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapele A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *trans*-N-Boc-1,4-ciclohexandiamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 7,23 - 7,05 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,90 (ddt, $J = 11,7, 7,7, 4,0$ Hz, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,10 (dq, $J = 13,9, 4,3$ Hz, 4H), 1,68 - 1,39 (m, 4H).

- 35 **Exemplul 147: trans-N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



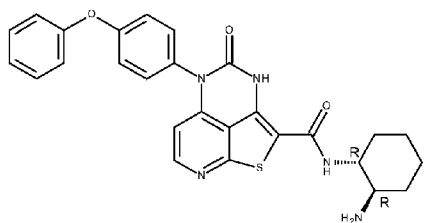
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *trans-terț-butil N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z găsită, 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,03 (m, 5H), 6,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,90 - 3,59 (m, 1H), 2,35 - 2,05 (m, 4H), 1,84 - 1,56 (m, 2H).

Exemplul 148: *N-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



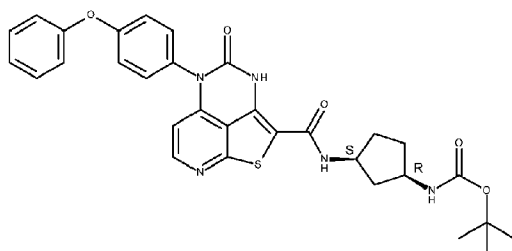
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil N-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z găsită, 486,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 4H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,67-4,50 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H).

Exemplul 149: *N-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



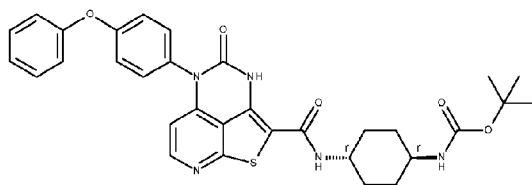
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z găsită, 500,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,23 (m, 4H), 7,23 - 6,97 (m, 5H), 6,04 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,22 - 1,75 (m, 4H), 1,62 - 1,23 (m, 4H).

Exemplul 150: *terț-butil ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamate.*



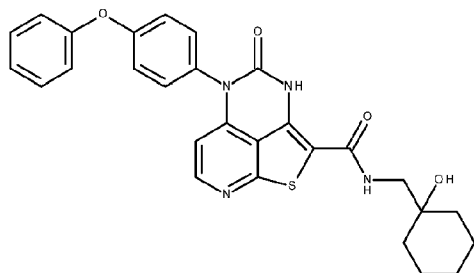
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *terț-butil N-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₃₁N₅O₅S, 585,7; m/z găsită, 486,1 (minus Boc) [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,23 - 7,06 (m, 5H), 6,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 2,53 - 2,35 (m, 1H), 2,04 - 1,64 (m, 6H), 1,50 (s, 9H), 1,45 - 1,43 (m, 1H).

Exemplul 151: *terț-butil trans-((1*R*,4*R*)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamate.*



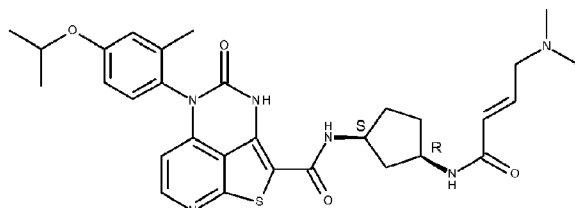
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și *trans*-N-Boc-1,4-ciclohexandiamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{32}H_{33}N_5O_5S$, 599,7; m/z găsită, 600,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,23 - 7,08 (m, 5H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 5H), 1,52 - 1,15 (m, 14H).

Exemplul 152: *N-((1-Hidroxiciclohexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



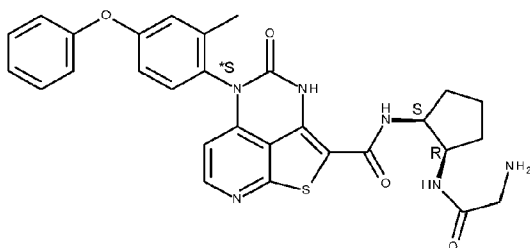
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 2) și clorhidrat de 1-aminometil-1-ciclohexanol, fără etapa de deprotejare cu HCl utilizată în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z găsită, 515,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,06 (m, 5H), 6,39 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,46 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 7H), 1,35 (q, $J = 10,0$, 8,3 Hz, 1H).

Exemplul 153: *N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimethylamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



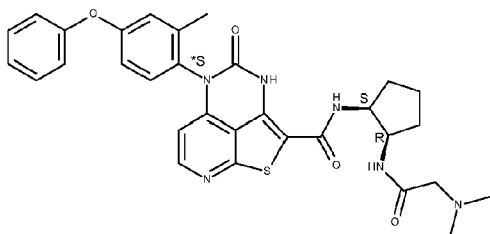
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 31) și *terț-butil* N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate în Etapa A, și acid (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{36}N_6O_4S$, 576,7; m/z găsită, 577,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 7,01 - 6,86 (m, 2H), 6,84 - 6,68 (m, 1H), 6,34 - 6,16 (m, 1H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,71 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 6H).

Exemplul 154: *N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



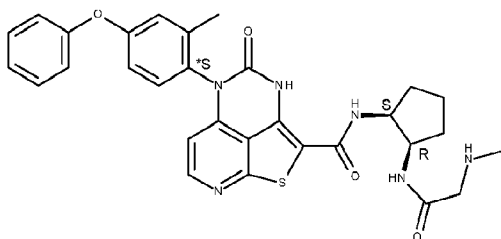
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și utilizând acid 2-(*terț-butoxicarbonilamino*) acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 2H), 3,77-3,55 (m, 2H), 2,19 - 1,99 (m, 5H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Exemplul 155: *N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



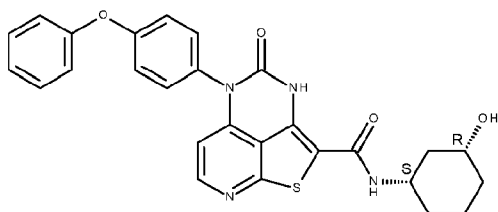
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și utilizând acid 2-(dimetilamino)acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z găsită, 585,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36 (s, 1H), 8,33-8,24 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 3H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,13-5,95 (m, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 3,61 - 3,38 (m, 2H), 2,70-2,38 (m, 6H), 2,20-1,95 (m, 5H), 1,94 - 1,53 (m, 4H).

Exemplul 156: *5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



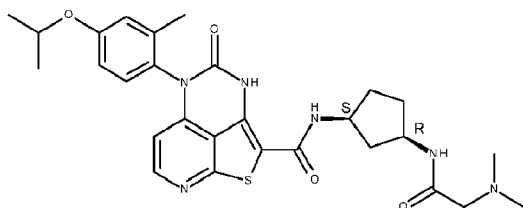
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și utilizând acid 2-[*terț-butoxicarbonil*(metil)amino]acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 2H), 3,77-3,55 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,17-1,98 (m, 5H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Exemplul 157: *N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxiphepyl)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



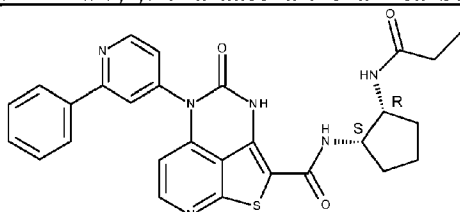
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și clorhidrat de (1R,3S)-3-amino-ciclohexanol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z găsită, 501,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,47 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 7,22 - 6,99 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,27 - 3,94 (m, 2H), 2,18 - 1,20 (m, 9H).

Exemplul 158: *N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și acid 2-(dimetilamino)acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{34}N_6O_4S$, 550,7; m/z găsită, 552,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,73-4,60 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,71 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 6H).

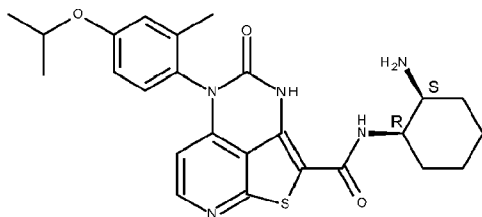
Exemplul 159: *4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A: *N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,55; m/z găsită, 471,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: *4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* La o soluție de *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (50 mg, 0,11 mmol) și o cantitate catalitică de DMAP în DCM (25 mL) s-a adăugat anhidridă propionică (21 mg, 0,16 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 20 min. Reacția a fost concentrată la sec și rezidul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (28 mg, randament 48%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_6O_3S$, 526,6; m/z găsită, 527,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,10-7,95 (m, 3H), 7,57 - 7,36 (m, 4H), 6,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,45-4,25 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,54 (m, 3H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

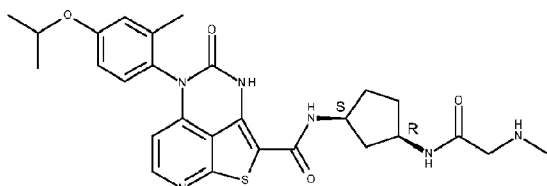
Exemplul 160: *N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid

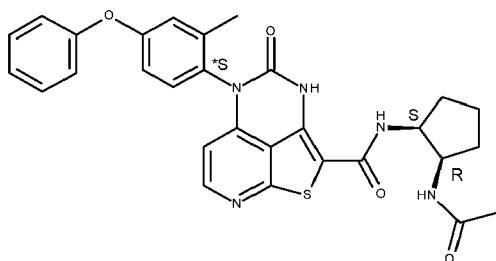
5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{29}N_3O_3S$, 479,6; m/z găsită, 480,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,06-5,96 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 3H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 6H).

Exemplul 161: 5-(4-Izopropoxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 122 utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și *terț-butil N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A și acid 2-[*terț-butoxicarbonil*(metilamino)acetic în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{32}N_6O_4S$, 536,6; m/z găsită, 537,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,30-7,12 (m, 1H), 7,04-6,83 (m, 2H), 6,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,47-4,26 (m, 1H), 4,22-4,08 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,90-1,58 (m, 3H), 1,39-1,27 (m, 6H).

Exemplul 162: N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

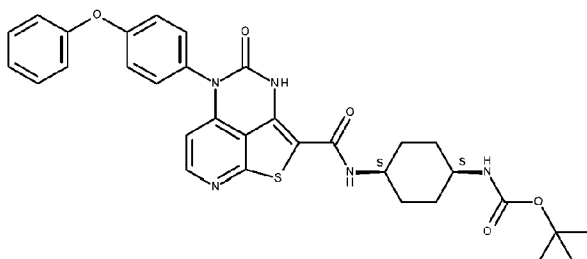


Etapa A. N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)S și *terț-butil N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamate*.

Etapa B. N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 159, etapa B, utilizând anhidridă acetică. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,12 - 6,02 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,58 (m, 3H).

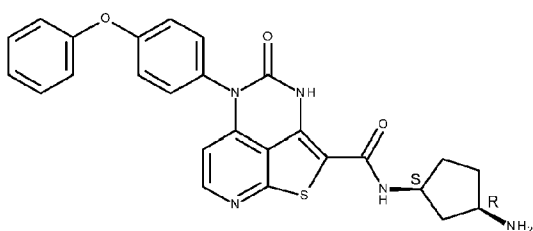
Exemplul 163: *tert-Butyl* ((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamate.

40



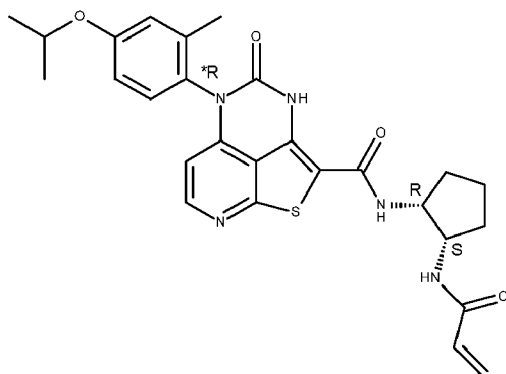
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa A, utilizând clorura de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și 1-*N*-Boc-cis-1,4-ciclohexildiamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{32}H_{33}N_5O_5S$, 599,7; *m/z* găsită, 600,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,46 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,02 (m, 5H), 6,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,69 - 4,52 (m, 1H), 4,19 - 3,95 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 1,95 - 1,60 (m, 9H), 1,46 (s, 9H).

Exemplul 164: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



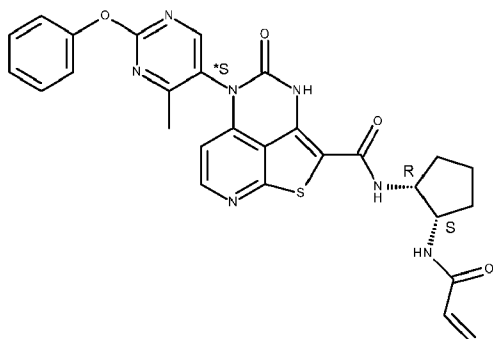
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapele A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9) și terț-butil ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; *m/z* găsită, 486,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,24 - 7,08 (m, 6H), 6,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 2,61 - 2,49 (m, 1H), 2,21 - 1,76 (m, 5H).

Exemplul 165: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*R*-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)*R*) și terț-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; *m/z* găsită, 520,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28-8,22 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 5H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,82-1,59 (m, 3H), 1,37-1,29 (m, 6H).

Exemplul 166: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



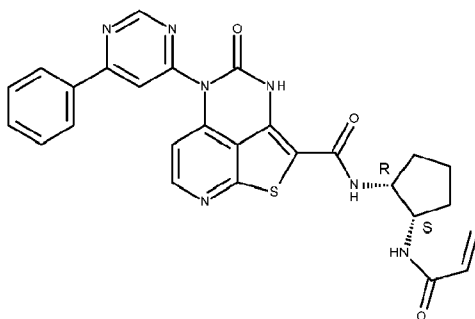
Etapa A: terț-butil ((1R,2S)-2-(5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato. La o soluție de acid 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

5 (Intermediarul 13, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*; 400 mg, 0,95 mmol), terț-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato (382 mg, 1,9 mmol), DIPEA (1,6 mL, 9,5 mmol) în DMF (3,8 mL) s-a adăugat în picătură o anhidridă 1-propanfosfonică (T3P®) (3,17 mL, 4,76 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție s-a adăugat apă și EtOAc. Organicele au fost
10 separate, spălate cu apă, și saramură. Substanța apoasă fost extrasă înapoi cu EtOAc, și organicele combinate au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate la presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO₂, 20-100% EtOAc/hexan) a dat compusul din titlu (395 mg, 68%).

Etapa B. *N*-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de terț-butil ((1R,2S)-2-(5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-
15 carboxamido)ciclopentil)carbamato (395 mg, 0,65 mmol) în HCl (4 M în dioxan, 0,82 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. S-a adăugat eter și amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min. Solidele rezultate au fost filtrate și uscate la presiune redusă pentru a da compusul din titlu (272 mg, 77%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₅H₂₃N₇O₃S, 501,56; m/z găsită, 502,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,50 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,78 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H).
20

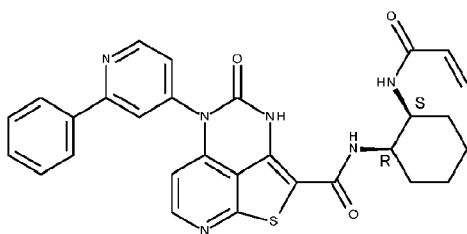
Etapa C: *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o fiolă de 40 mL care
25 conține *N*-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 254, 100 mg, 0,186 mmol), DMF (1,86 mL), acid acrilic (0,103 mL, 1,49 mmol), și diizopropiletilamină (0,16 mL, 0,93 mmol), agitată sub N₂, s-a adăugat în picătură 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinane-2,4,6-trioxidă (1,11 mL, 1,86 mmol, 5 echiv.). După 1 oră, s-a adăugat altă 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinane-2,4,6-trioxidă (1,11 mL, 1,86 mmol) 5 echiv.. După 15 min, reacția a fost
30 extrasă cu EtOAc, și spălată cu apă și saramură. Soluția apoasă a fost extrasă cu mai multă EtOAc, fazele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, filtrate, și concentrate la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (23,9 mg, randament 23,1%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 6,29 (dd, *J* = 17,1, 10,0 Hz, 2H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 3H).
35

40 **Exemplul 167:** *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



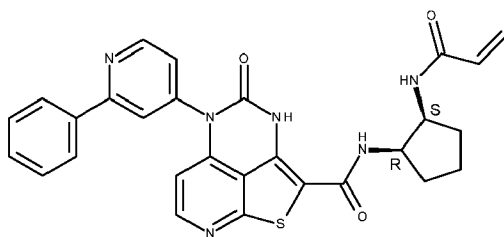
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 23) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36), nefiind utilizată nici o etapă de deprotejare cu HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; *m/z* găsită, 526,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,26 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,42-8,32 (m, 2H), 8,25-8,16 (m, 2H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 3H), 6,57-6,49 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 6,10-6,02 (m, 1H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H).

3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



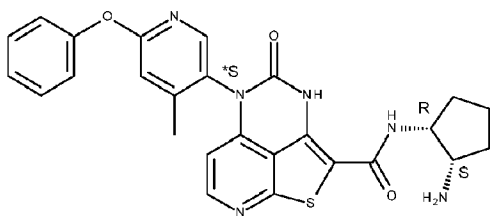
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; *m/z* găsită, 539,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 4H), 6,47-6,36 (m, 1H), 6,33-6,22 (m, 2H), 5,69-5,63 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 6H), 1,58-1,46 (m, 2H).

Exemplul 169: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



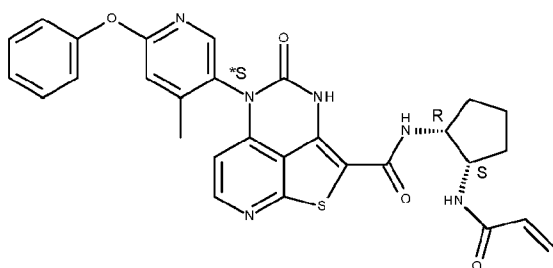
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* găsită, 525,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,09-7,95 (m, 3H), 7,54-7,40 (m, 4H), 6,41 - 6,10 (m, 3H), 5,60 (dd, *J* = 9,8, 2,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 3H).

Exemplul 170: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



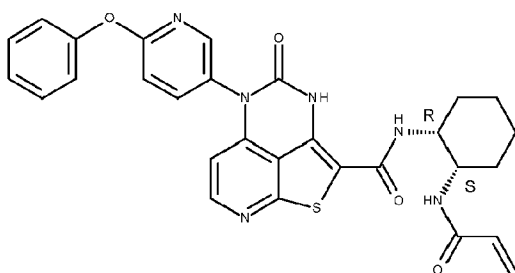
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; m/z găsită, 501,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 5,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 4H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,71 - 1,47 (m, 3H).

Exemplul 171: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



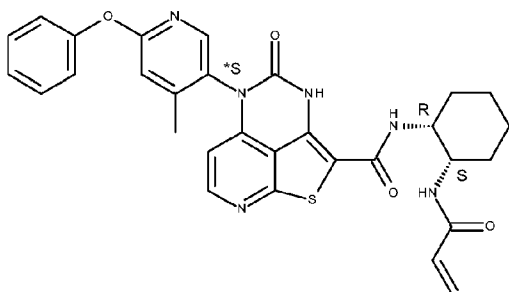
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbammat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,58 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 6,21 - 6,10 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 3H).

Exemplul 172: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



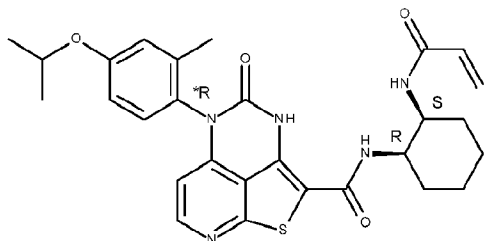
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și terț-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)carbammat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 20,3, 8,3, 2,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 6,98 (m, 4H), 6,37 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,30 - 6,17 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 10,0, 1,8 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,13 (dq, *J* = 14,3, 7,1, 6,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,71 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,60 (dd, *J* = 19,0, 9,7 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H).

Exemplul 173: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



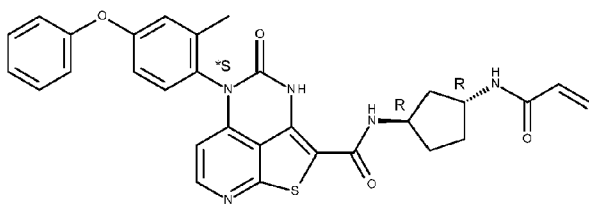
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; *m/z* găsită, 569,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,41 (dd, $J = 16,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,20 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 10,2, 1,4$ Hz, 1H), 4,30 (tt, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 4,16 (h, $J = 4,3, 3,8$ Hz, 1H), 2,89 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 2,21 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,92 (ddd, $J = 13,9, 10,2, 3,8$ Hz, 1H), 1,77 - 1,54 (m, 6H).

Exemplul 174: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



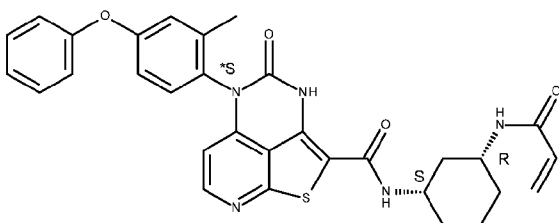
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R) și terț-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; *m/z* găsită, 534,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,22 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,68-5,63 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Exemplul 175: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



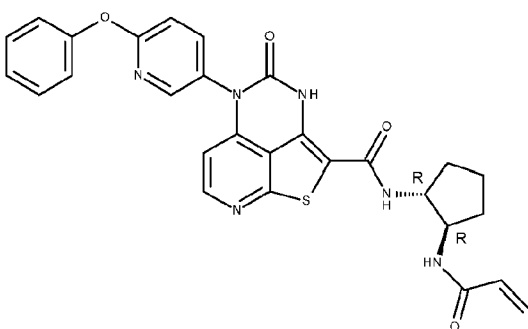
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând etapa F2 pentru a obține atropizomerul *S), și terț-butil *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; *m/z* găsită, 554,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,26 - 6,18 (m, 2H), 6,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,73 - 1,45 (m, 2H).

Exemplul 176: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



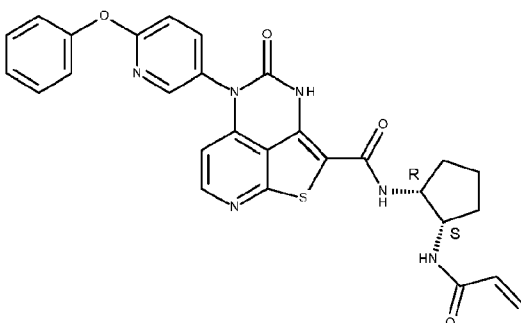
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând etapa F2 pentru a obține atropizomerul *S), și terț-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; *m/z* găsită, 568,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CD_3OD:DMSO-d_6 = 2:1$): δ 8,43-8,35 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 2H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,73-5,62 (m, 1H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 4H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,52-1,36 (m, 4H).

Exemplul 177: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

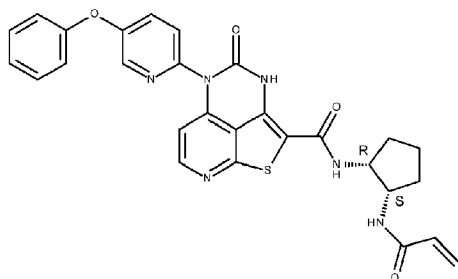


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și terț-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbammat și s-a deprotejat BOC utilizând TFA în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500MHz, $CDCl_3$): δ 9,58 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 16,9$ Hz, 2H), 6,18 - 6,03 (m, 2H), 5,62 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,15 (dq, $J = 40,1$, 7,9 Hz, 2H), 2,28 (ddd, $J = 27,6$, 12,4, 5,9 Hz, 2H), 1,81 (dd, $J = 14,7$, 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,45 (m, 2H).

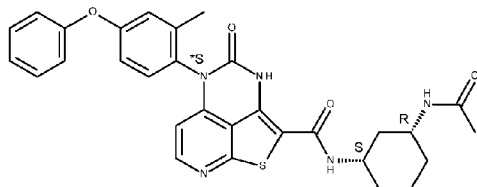
Exemplul 178: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



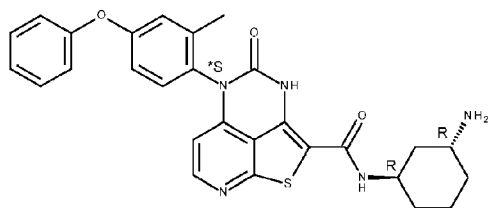
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și terț-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbammat și s-a deprotejat BOC utilizând TFA în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 6,20 - 6,06 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,59 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,1$, 6,3 Hz, 2H), 2,19 (dt, $J = 11,9$, 6,6 Hz, 1H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 4H).

Exemplul 179: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

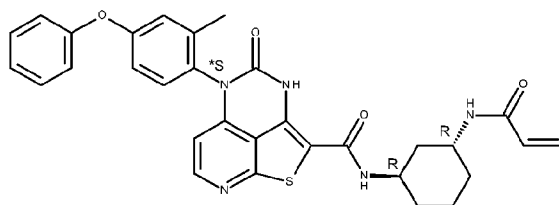
- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 26) și *terț*-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,27 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 16,8, 4,2$ Hz, 2H), 7,56 - 7,31 (m, 4H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,27 - 6,06 (m, 3H), 5,69 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 2,43 - 2,03 (m, 2H), 1,96 - 1,67 (m, 4H).

Exemplul 180: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

- 15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil]carbamate în Etapa A, și anhidridă acetică în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; *m/z* găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,29 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 4H), 1,97-1,83 (m, 6H), 1,47-1,15 (m, 4H).

Exemplul 181: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

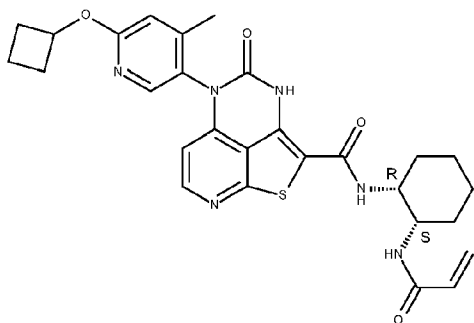
- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; *m/z* găsită, 514,2 $[M+H]^+$.

Exemplul 182: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

35

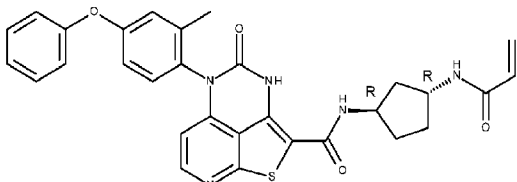
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; *m/z* găsită, 568,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,41-6,31 (m, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,74-1,54 (m, 5H).

Exemplul 183: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



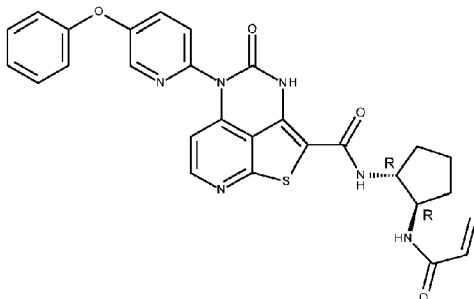
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 24) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40), fără deprotejare cu MeOH/HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,6; *m/z* găsită, 547,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,71 - 5,64 (m, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 5H), 1,89 - 1,63 (m, 8H), 1,60 - 1,46 (m, 2H).

Exemplul 184: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și terț-butil *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; *m/z* găsită, 554,2 $[M+H]^+$.

Exemplul 185: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

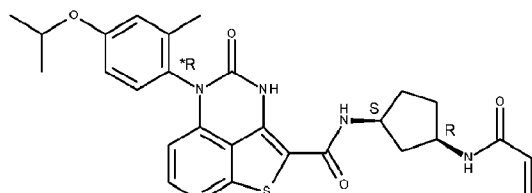


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 26) și terț-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,45 (s, 1H), 8,45 - 8,30 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,80 (d, $J =$

5,8 Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,36 - 6,07 (m, 3H), 5,67 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,25 - 4,03 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 1H).

Exemplul 186: *N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(^{*}R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

5

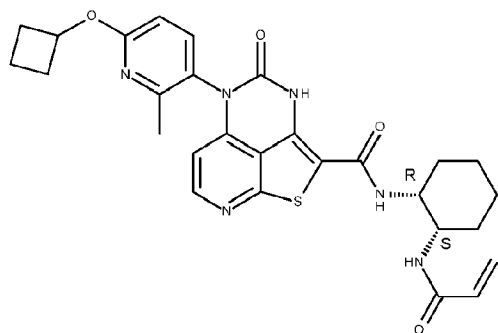


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

(Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului ^{*}R) și terț-butil *N*-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z găsită, 520,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,23 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,27-6,19 (m, 2H), 6,06-5,98 (m, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

15

Exemplul 187: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



20

Etapa A. Acid 5-(6-Ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 24, utilizând 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridină în Etapa A.

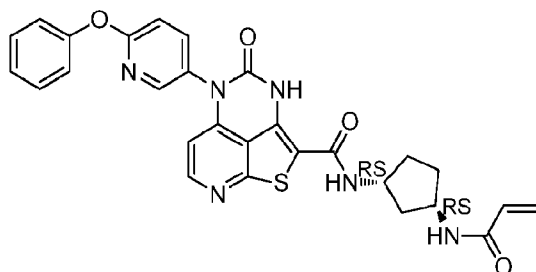
25

Etapa B. *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40), fără deprotezare cu MeOH/HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,6; m/z găsită, 547,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,2, 1,7$ Hz, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,90 - 1,62 (m, 8H), 1,60 - 1,45 (m, 2H).

30

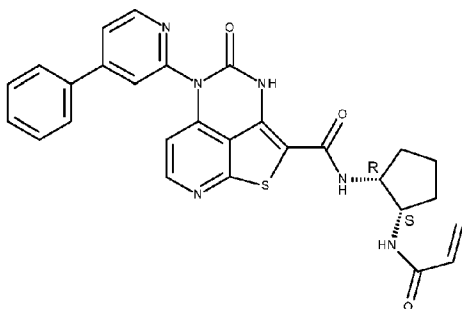
Exemplul 188: *N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

35



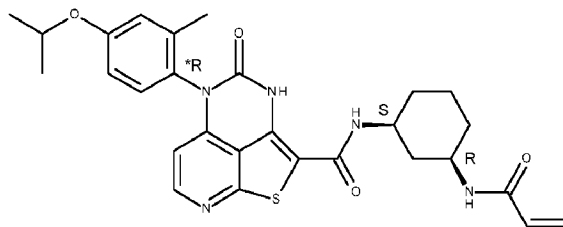
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 289) și clorură de acrilol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 1H), 6,16 - 6,05 (m, 2H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 4,38 (dh, $J = 7,6, 4,1$ Hz, 1H), 4,11 (tt, $J = 13,9, 11,3, 5,3$ Hz, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,46 (dt, $J = 14,3, 8,7$ Hz, 1H), 2,07 - 1,80 (m, 4H).

Exemplul 189: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



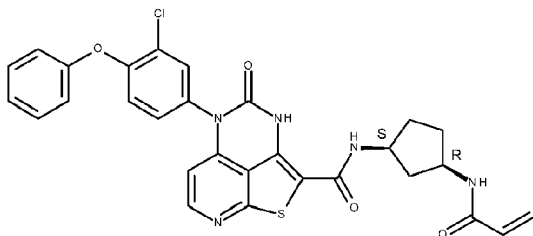
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 21) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* găsită, 525,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,73-8,67 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 3H), 6,31-6,14 (m, 3H), 5,64-5,59 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,97-1,56 (m, 4H).

Exemplul 190: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(**R*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **R*), *tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; *m/z* găsită, 534,7 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H), 7,05-6,80 (m, 2H), 6,34-6,14 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,71-5,54 (m, 1H), 4,71-4,57 (m, 1H), 4,08-3,75 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,55-1,37 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 6H), 1,30-1,11 (m, 2H).

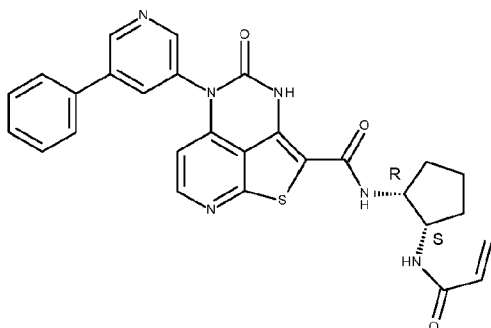
Exemplul 191: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 137, produs în etapa A) și *tert*-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$, 574,1; *m/z* găsită, 574,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-

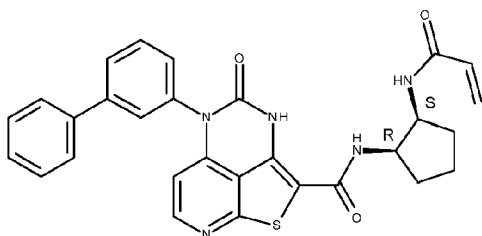
8,29 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,26-6,18 (m, 3H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H).

5 **Exemplul 192: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



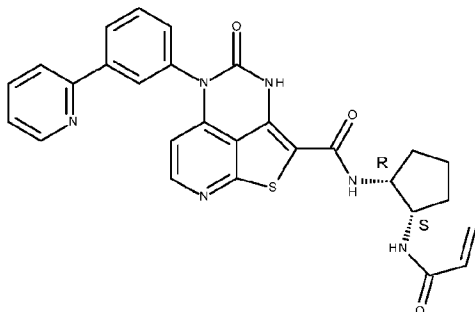
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 22) și terț-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; m/z găsită, 525,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,00-8,96 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,56-7,42 (m, 3H), 6,33-6,14 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,78-1,63 (m, 3H).

15 **Exemplul 193: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 19) și terț-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₅N₅O₃S, 523,6; m/z găsită, 524,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,28-8,15 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,33-6,06 (m, 3H), 5,64-5,56 (m, 1H), 4,47-7,38 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 1H).

Exemplul 194: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

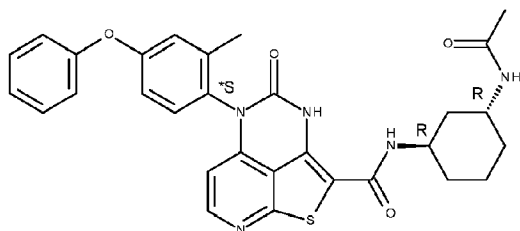


30 Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-G, utilizând 3-(2-piridin)anilină în loc de 2-metil-4-fenoxianilină în etapa C.

35 Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod

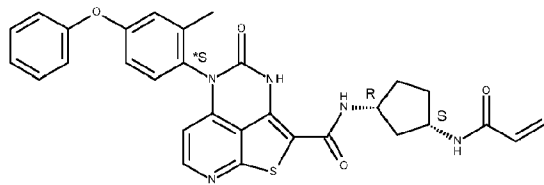
analog cu Exemplul 1, utilizand acid 4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și terț-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* găsită, 525,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69-8,52 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,97-7,85 (m, 2H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,41- 7,30 (m, 1H), 6,44-6,09 (m, 3H), 5,70-5,48 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,81-1,55 (m, 3H).

Exemplul 195: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



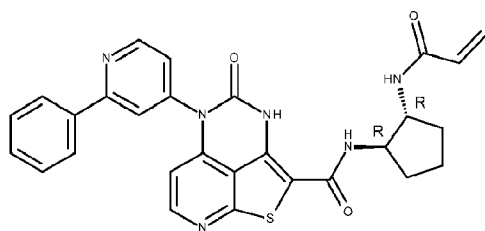
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*) și terț-butil *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbamate în Etapa A, și anhidrida acetică din Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; *m/z* găsită, 556,2 $[M+H]^+$.

Exemplul 196: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



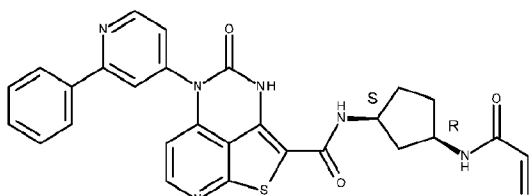
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*) și terț-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; *m/z* găsită, 554,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,31-6,19 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,73-5,59 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,12(s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H).

Exemplul 197: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



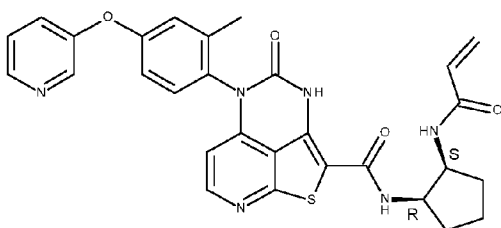
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și terț-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* găsită, 525,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08-8,00 (m, 3H), 7,54-7,41 (m, 4H), 6,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,24-6,18 (m, 2H), 5,68-5,58 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 2H), 2,26-2,08 (m, 2H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,73-1,47 (m, 2H).

Exemplul 198: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și terț-butil *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* găsită, 525,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,88-8,82 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 4H), 6,30-6,26 (m, 1H), 6,26-6,21 (m, 2H), 5,66-5,60 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,08-2,96 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H).

Exemplul 199: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxy)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

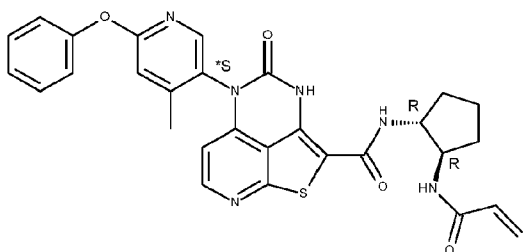


Etapa A. 3-(3-Metil-4-nitrofenoxi)piridină. Compusul din titlu a fost preparat utilizând condiții analoage celor descrise pentru Intermediarul 1, Etapa A, utilizând 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen și piridin-3-ol. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{12}H_{10}N_2O_3$, 230,07; *m/z* găsită, 231,1 $[M+H]^+$.

Etapa B. Acid 5-(2-Metil-4-(piridin-3-iloxy)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele B-C, utilizând 3-(3-metil-4-nitrofenoxi)piridină. Într-o metodă alternativă, s-a utilizat Intermediarul 1, Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07, *m/z* găsită, 419,0 $[M+H]^+$.

Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxy)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxy)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) în Etapa A (fără deprotejarea HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; *m/z* găsită, 555,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,50-8,41 (m, 1H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,4-6,1623 (m, 2H), 6,15-6,06 (m, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 3H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 3H).

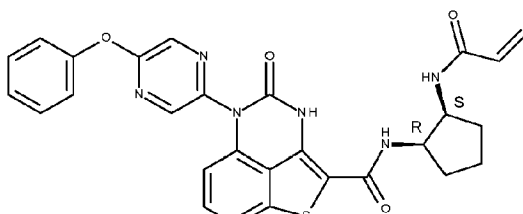
Exemplul 200: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și terț-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate.

Etapa B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa C. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,14 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,29 (ddd, $J = 17,0, 3,1, 1,6$ Hz, 1H), 6,11 - 5,97 (m, 2H), 5,61 (dd, $J = 10,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 3H), 2,39 - 2,18 (m, 5H), 2,04 (s, 1H), 1,81 (ddd, $J = 15,4, 10,7, 6,7$ Hz, 2H), 1,50 (dq, $J = 12,6, 9,5$ Hz, 1H).

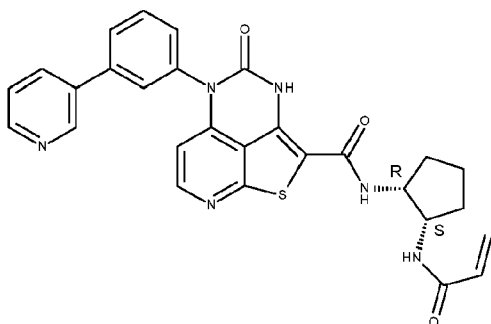
Exemplul 201: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 13, utilizând 5-bromopirazin-2-amină și fenol în Etapa A.

Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,20 (s, 1H), 8,66-8,59 (m, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,56-7,42 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 3H), 6,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,29-6,15 (m, 1H), 6,13-5,98 (m, 1H), 5,61-5,48 (m, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H).

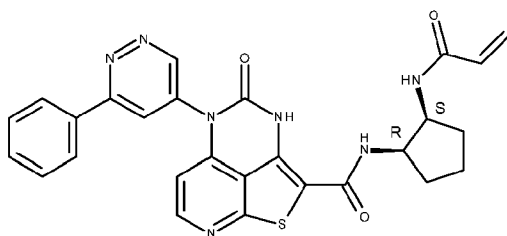
Exemplul 202: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 3-(3-piridil)anilină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril, și substituind Cs_2CO_3 cu K_3PO_4 în Etapa C.

Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z găsită, 525,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,83 (m, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33-8,26 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,56-7,44 (m, 2H), 6,35-6,14 (m, 3H), 5,66-5,56 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 3H).

Exemplul 203: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpridazin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



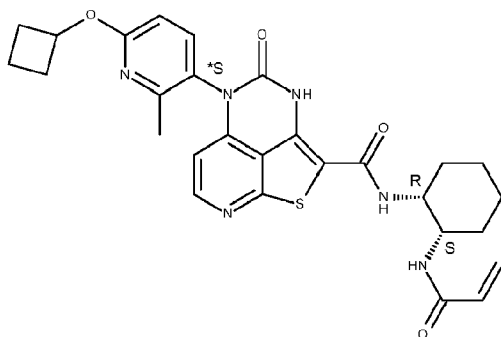
Etapa A. 6-Fenilpiridazin-4-amină. Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Intermediarul 20, Etapa A, utilizând 6-cloropiridazin-4-amină și acid fenil boronic și substituind Pd(dppf) Cl₂ cu Pd(PPh₃)₄.

5 Etapa B. Acid 4-Oxo-5-(6-phepylpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 6-fenilpiridazin-4-amină și 2-cloro-4-iodopiridin-3-carbonitril în Etapa C.

10 Etapa C. N-((1R,2)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamat* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; m/z găsită, 526,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,28 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40-8,30 (m, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 6,48-6,41 (m, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,60-5,51 (m, 1H), 4,33-4,24 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H).

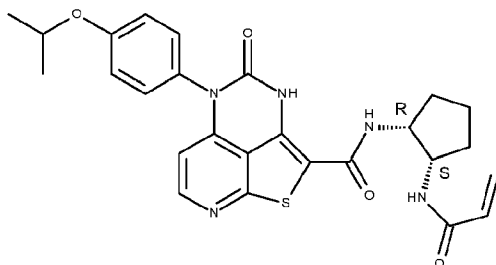
Exemplul 204: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

20



25 SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) de N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 187) a dat compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z găsită, 547,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,14 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 2,54 - 2,44 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,60 (m, 8H), 1,59 - 1,45 (m, 2H).

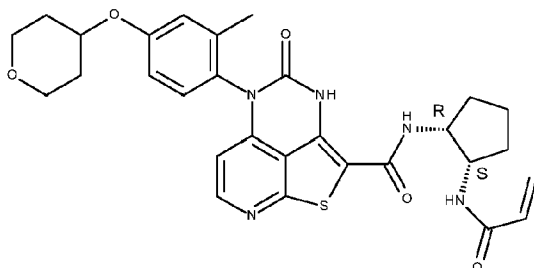
30 Exemplul 205: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 7) și N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36), fără etapa

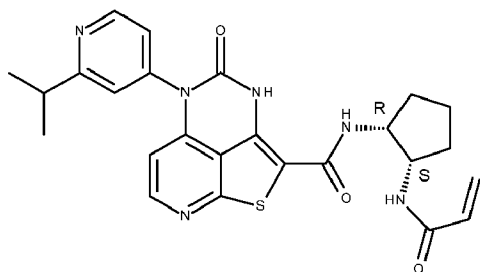
de deprotejare cu HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{27}N_5O_4S$, 505,6; m/z găsită, 506,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,35-6,15 (m, 2H), 6,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,8-1,57 (m, 3H), 1,38-1,33 (m, 6H).

5 **Exemplul 206:** *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 12) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate* în etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561,7; m/z găsită, 562,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

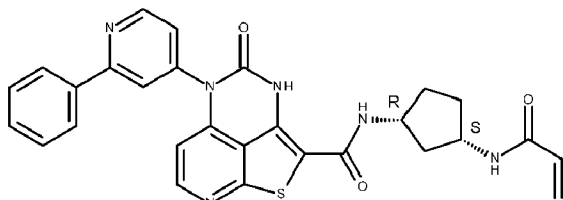
15 **Exemplul 207:** *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



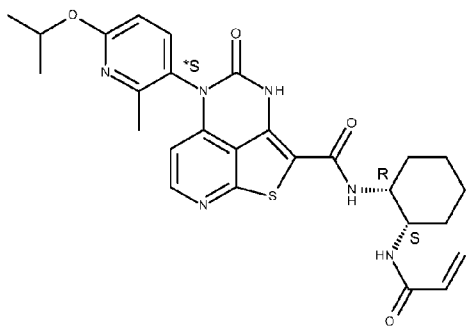
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 16) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,6; m/z găsită, 491,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,16-8,02 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,37-7,24 (m, 1H), 6,22-6,10 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,62-5,51 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,670-1,57 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

25 **Exemplul 208:** *N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

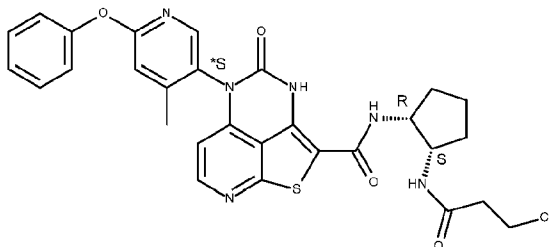
30



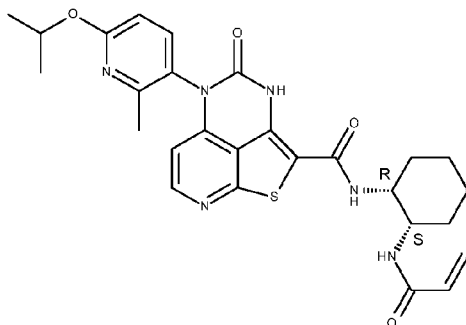
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z găsită, 525,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,82 (m, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 4H), 6,33-6,28 (m, 1H), 6,27-6,20 (m, 2H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H).

Exemplul 209: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Purificarea SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 211) a dat compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; m/z găsită, 535,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,24 (m, 1H), 6,12 - 6,02 (m, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,40 - 5,29 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,37 (dd, *J* = 6,1, 2,8 Hz, 6H).

Exemplul 210: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la
20 obținerea atropizomerului *S) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]-3-cloropropanamidă. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇ClN₆O₄S, 591,1; m/z găsită, 591,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,65 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 7,44 (dd, *J* = 8,3, 7,1 Hz, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,38 (tt, *J* = 14,0, 6,7 Hz, 2H), 3,81 (qt, *J* = 10,6, 6,4 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (dd, *J* = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 1,90 - 1,65 (m, 4H).

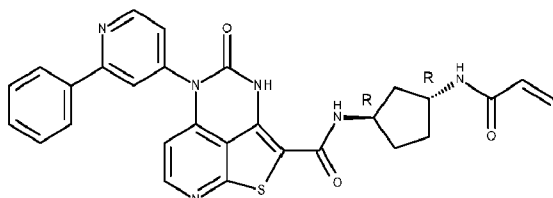
Exemplul 211: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

30 Etapa A. Acid 5-(6-Izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 24, utilizând 6-fluoro-2-metilpiridin-3-amină, 2-propanol în Etapa A.

Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat

intr-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40) și acid 5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; *m/z* găsită, 535,2 [$M+H$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,31 - 6,23 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,88 - 1,46 (m, 8H), 1,37 (dd, *J* = 6,2, 2,2 Hz, 6H).

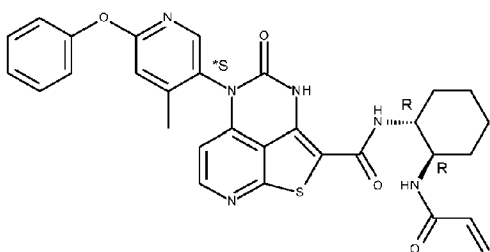
Exemplul 212: *N*-[(1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil]-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

(Intermediarul 20) și *terț-butil N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* găsită, 525,1 [$M+H$]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,87-8,79 (m, 1H), 8,27-8,19 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 6,27-6,16 (m, 3H), 5,68-5,59 (m, 1H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H).

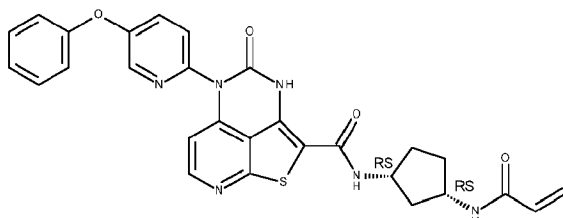
Exemplul 213: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexil]-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

(Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; *m/z* găsită, 569,0 [$M+H$]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,73 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,14 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,56 - 6,49 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,09 - 5,98 (m, 2H), 5,59 (dd, *J* = 10,3, 1,5 Hz, 1H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,45 - 1,21 (m, 4H).

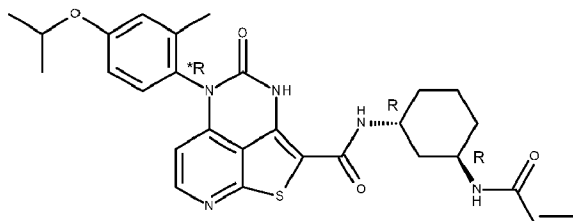
Exemplul 214: *N*-[(1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil]-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La o soluție răcită, 0°C, de acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 26, 911,4 mg, 2,25 mmol), *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]prop-2-enamidă (382,3 mg, 2,48 mmol), și diizopropiletilamină (1,9 mL) în DMF (10 mL) s-a adăugat anhidridă propilfosonică (T3P®), 50 g. % în acetat de etil, 2 mL, 9,29 mmol) în picătură. După terminarea prin LCMS, amestecul de reacție a fost partiționat cu EtOAc și saturat cu NaHCO₃ apoasă. Organicele au fost uscate (Na₂SO₄), filtrate, și concentrate la presiune redusă. Compusul brut din titlu rezultat a fost triturat cu DCM pentru a furniza compusul

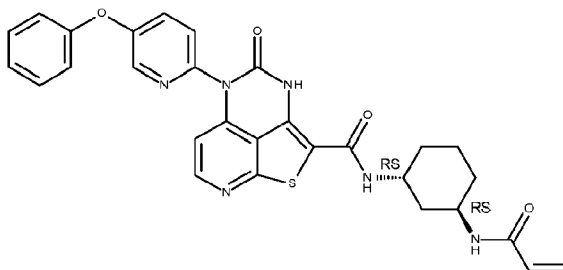
din titlu ca solid alb. SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak IA 5 μ m 250 $\times$ 20mm, fază mobilă: 55% CO₂, 45% iPrOH) a dat compusul din titlu, N-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 313) și N-((1**R*,3**S*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 328). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z găsită, 541,0 [M+H]⁺.

Exemplul 215: N-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(**R*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



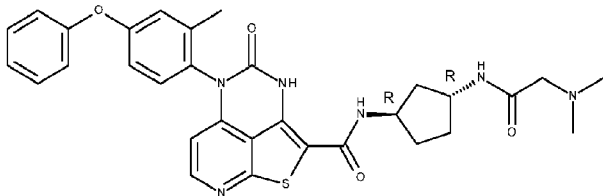
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **R*) și *terț-butil* N-[(1*R*,3*R*)-3-(prop-2-enoilamino)ciclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; m/z găsită, 534,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,41-6,31 (m, 1H), 6,27-6,18 (m, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,98 - 1,75 (m, 3H), 1,75 - 1,50 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Exemplul 216: N-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 26) și *terț-butil* N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,23 (s, 1H), 8,50 - 8,28 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 53,5, 7,6 Hz, 2H), 7,73 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,16 (m, 3H), 6,39 (dd, *J* = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 17,1, 2,4 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,04 (m, 2H), 1,91 - 1,46 (m, 8H).

Exemplul 217: N-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

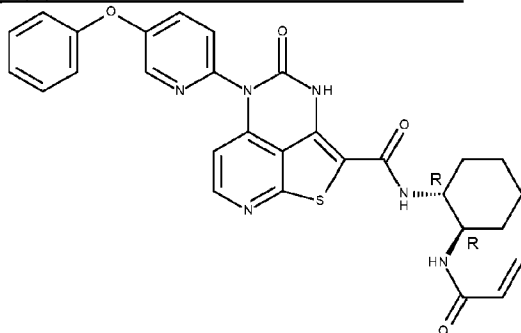


Etapă A. N-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil* N-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbammat.

Etapă B. N-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxiphepyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 2-

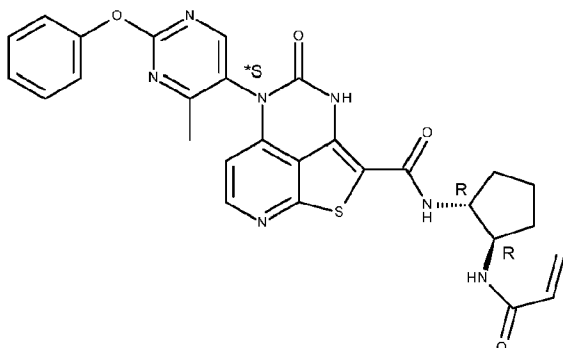
(dimetilamino)acetic, fără a fi necesară etapa de deprotezare cu HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z găsită, 585,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Exemplul 218: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



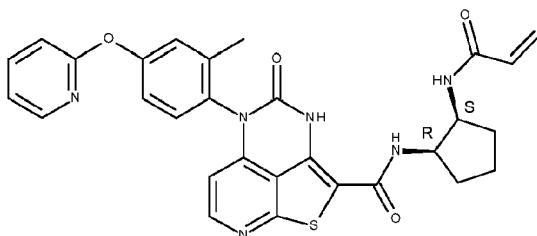
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 26) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,45 - 8,31 (m, 2H), 7,51 - 7,33 (m, 4H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,33 - 6,13 (m, 3H), 6,10 - 5,99 (m, 1H), 5,62 (dd, J = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 2,31 - 2,06 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 2H), 1,46 - 1,24 (m, 4H).

Exemplul 219: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 13, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*, și substituind diizopropiletilamina cu trimetilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, CD_3OD): δ 8,54 - 8,53 (s, 1H), 8,38 - 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 3H), 6,31 - 6,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,25 - 6,20 (m, 2H), 5,66 - 5,62 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 2,35 - 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 2H).

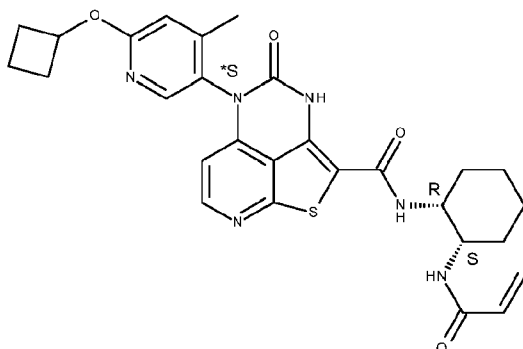
Exemplul 220: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapă A. Acid 5-(2-Metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele A, și C-F, utilizând 2-fluoropiridină și 4-amino-3-metilfenol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în Etapa A.

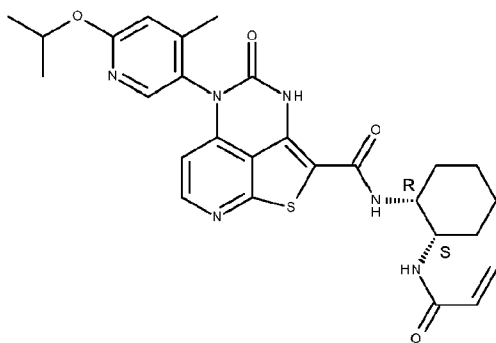
5 Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) și acid 5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (fără deprotejare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* găsită, 555,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 3H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 3H).

10 **Exemplul 221: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



Separarea chirală a (SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 183) furnizează compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; *m/z* găsită, 547,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,7 Hz, 1H), 5,23 - 5,13 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 5H), 1,90 - 1,61 (m, 8H), 1,59 - 1,46 (m, 2H).

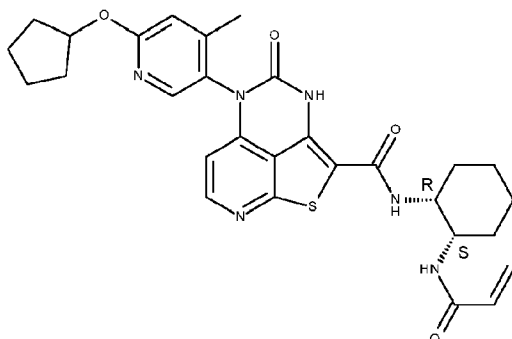
25 **Exemplul 222: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 30) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; *m/z* găsită, 535,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,70 - 5,64 (m, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 6,1, 3,8 Hz, 6H).

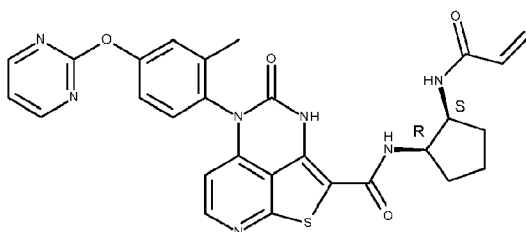
35 **Exemplul 223: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**

40



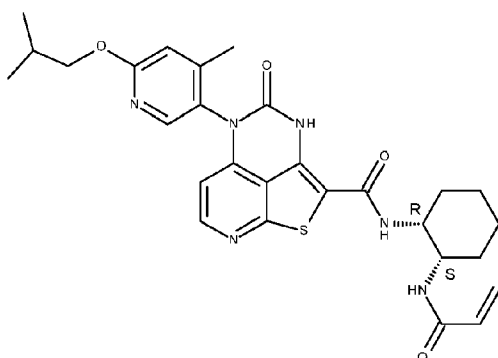
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 25) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,7; *m/z* găsită, 561,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,47 - 6,38 (m, 1H), 6,33 - 6,24 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,70 - 5,65 (m, 1H), 5,44 - 5,37 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 8H), 1,73 - 1,63 (m, 4H), 1,61 - 1,45 (m, 2H).

Exemplul 224: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



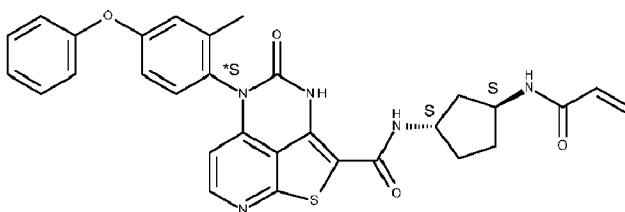
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) și acid 5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 15), fără deprotejarea cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; *m/z* găsită, 556,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69-8,58 (m, 2H), 8,39-8,25 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,33-7,19 (m, 3H), 6,37-6,14 (m, 3H), 5,64-5,56 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H).

Exemplul 225: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



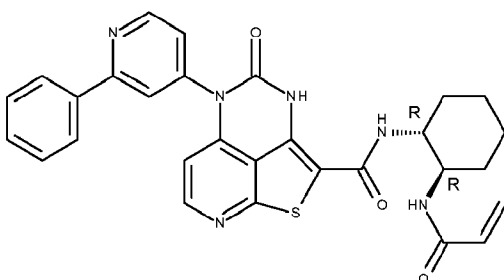
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 33) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; *m/z* găsită, 549,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 - 6,37 (m, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,88 - 1,62 (m, 6H), 1,61 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Exemplul 226: *N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



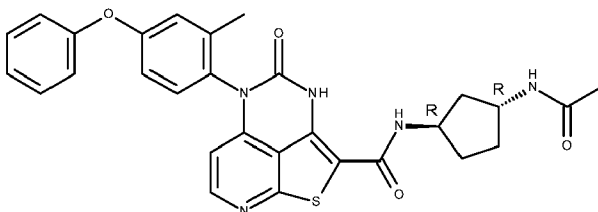
5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclopentil]carbamat*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,5 $[M+H]^+$.

10 **Exemplul 227:** *N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamat*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z găsită, 539,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,79 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 4H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 2H), 5,61-5,54 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,54-1,32 (m, 4H).

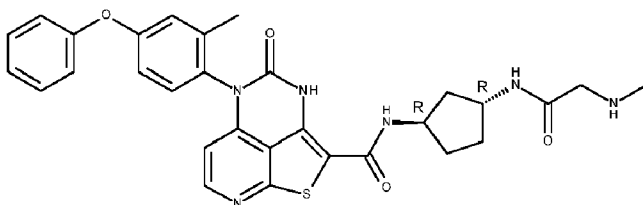
20 **Exemplul 228:** *N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(1R,3R)-3-aminociclopentil]carbamat* în Etapa A, și anhidridă acetică în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,08-6,05 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H).

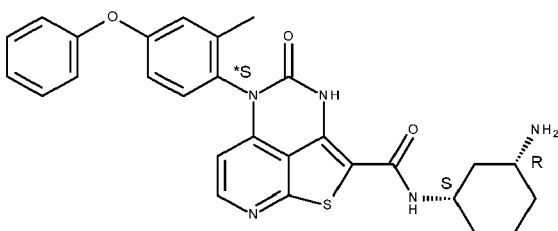
30 **Exemplul 229:** *5-(2-Metil-4-fenoxiphepyl)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

35



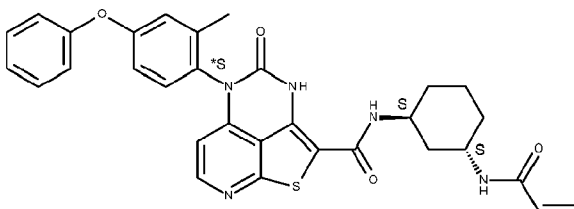
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând N-((1R,3R)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 217, produs în etapa A) și acid 2-[terț-butoxicarbonil(metil)amino]acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,05-5,99 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Exemplul 230: N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



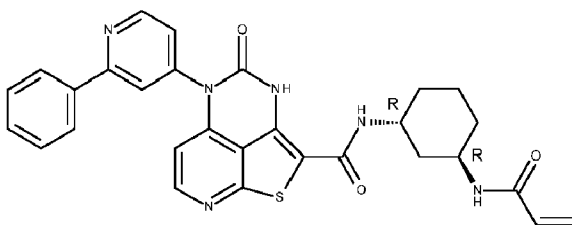
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)S și terț-butil N-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z găsită, 514,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45(s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 4,07-3,91 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,88 (m, 3H), 1,57-1,27 (m, 4H).

Exemplul 231: N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



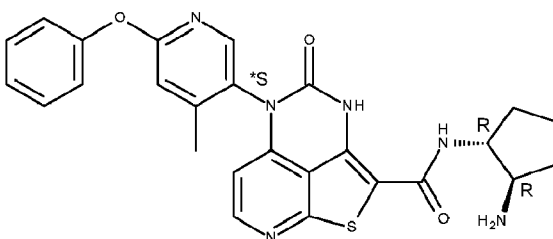
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapele A-B, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)S și terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z găsită, 568,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,39-6,18 (m, 2H), 6,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H).

Exemplul 232: N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



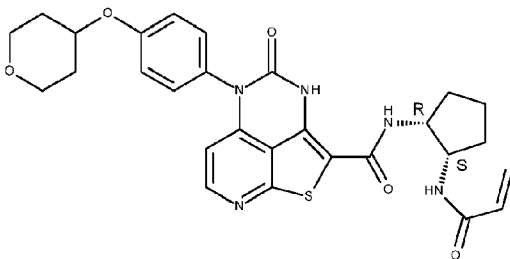
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1R,3R)-3-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z găsită, 539,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,24 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,18-7,93 (m, 5H), 7,54-7,44 (m, 4H), 6,42-6,31 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,59-5,51 (m, 1H), 4,25-4,09 (m, 2H), 1,82-1,41 (m, 8H).

Exemplul 233: *N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



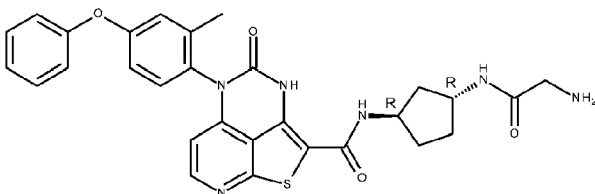
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *(1R,2R)-trans-N-Boc-1,2-ciclopentandiamină* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z găsită, 501,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (dt, $J = 5,4, 1,3$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 6,01 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,00 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,18 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (dtd, $J = 12,7, 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 1,76 (dddd, $J = 20,6, 13,4, 9,5, 5,2$ Hz, 2H), 1,60 - 1,38 (m, 2H).

Exemplul 234: *N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



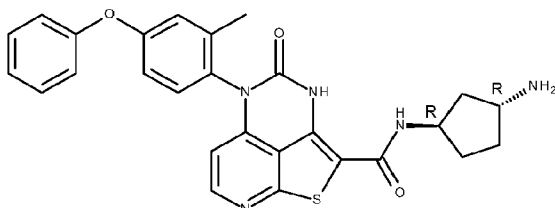
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 12) și *N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă* (Intermediarul 36) (fără deprotejarea cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z găsită, 548,5 $[M+H]^+$.

Exemplul 235: *N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



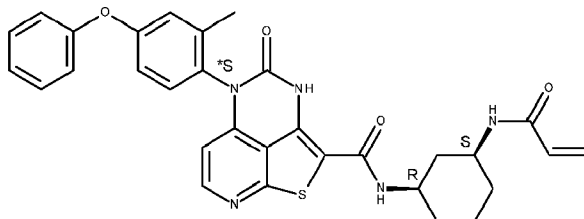
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 217, produs în etapa A) și acid 2-(*terț*-butoxicarbonilamino)acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,06-5,99 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H).

Exemplul 236: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



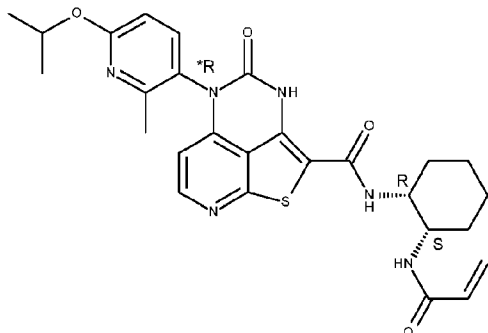
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 26) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,15-8,09 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,89-5,83 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H).

Exemplul 237: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și utilizând *terț*-butil *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z găsită, 568,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,23-6,17 (m, 2H), 6,08-6,04 (m, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,51-1,18 (m, 4H).

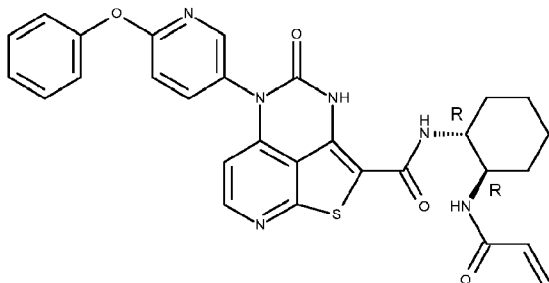
Exemplul 238: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R*)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Purificarea SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 211) a dat

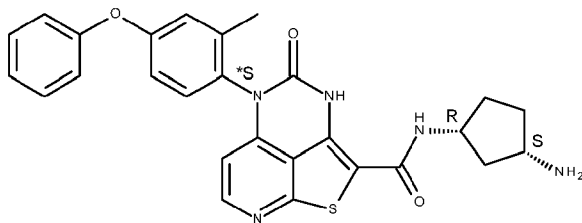
compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z găsită, 535,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 17,0, 10,3$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,3, 1,6$ Hz, 1H), 5,39 - 5,30 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,89 - 1,60 (m, 6H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,37 (dd, $J = 6,1, 2,7$ Hz, 6H).

Exemplul 239: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



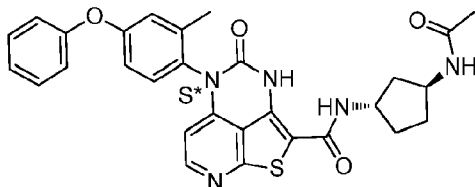
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,73 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J = 8,6, 8,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 19,5, 7,6$ Hz, 3H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 6,14 - 5,96 (m, 2H), 5,55 (dd, $J = 10,0, 1,6$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,87 (dt, $J = 22,2, 10,5$ Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,20 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,30 (dt, $J = 36,2, 6,5$ Hz, 2H).

Exemplul 240: *N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,37-4,20 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,23-1,98 (m, 6H), 1,97-1,70 (m, 2H).

Exemplul 241: *N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

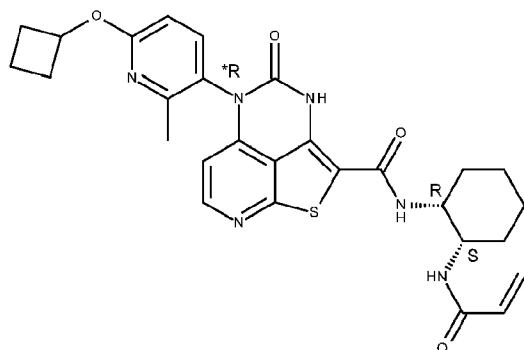


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și anhidridă acetică în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,55

- 4,40 (m, 1H), 4,35-4,21 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 5H), 2,02 - 1,85 (m, 5H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H).

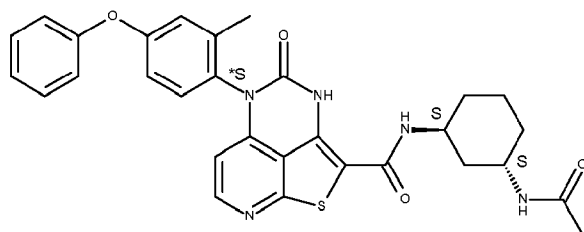
Exemplul 242: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

5



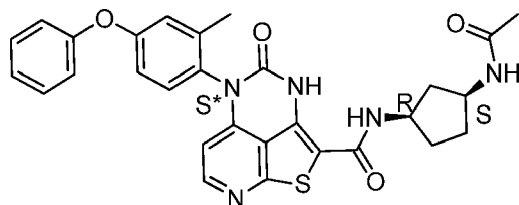
SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) a *N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 187) a dat compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z găsită, 547,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 17,0, 1,5 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,14 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,54 - 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 1,91 - 1,61 (m, 8H), 1,59 - 1,45 (m, 2H).

Exemplul 243: *N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclohexil]carbamate* în Etapa A, și clorură de acetil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,64-1,48 (m, 3H).

Exemplul 244: *N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxiphepyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



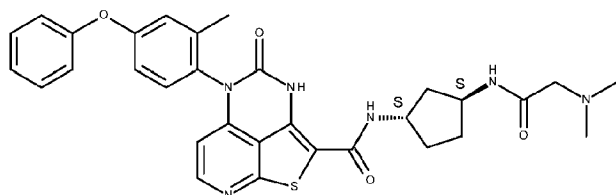
30

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terit-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și anhidridă acetică în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z găsită, 542,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,41-

35

4,24 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 1H), 2,54- 2,35 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 1H).

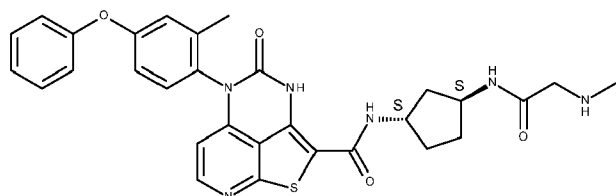
Exemplul 245: *N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A. *N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 1) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclopentil]carbamate*.

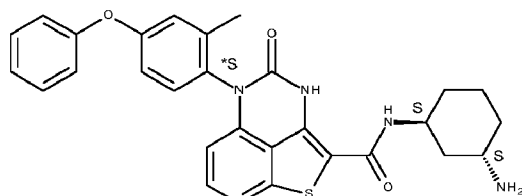
Etapa B. *N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* și acid 2-(dimetilamino)acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z găsită, 585,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,75-1,46 (m, 2H).

Exemplul 246: *5-(2-Metil-4-fenonphepyl)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 245, produs în etapa A) și acid 2-[*terț-butoxicarbonil*(metil)amino]acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,71 - 1,47 (m, 2H).

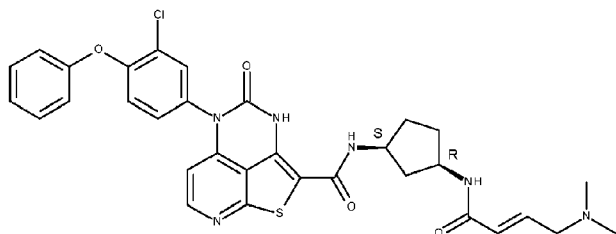
Exemplul 247: *N-((1S,3S)-3-Aminociclohexil-5-(*)S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului $(*)S$) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclohexil]carbamate* în loc de *terț-butil ((1S,4S)-4-aminociclohexil)carbamate* în etapa G (400 mg). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z găsită, 514,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,03 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,97-6,90

(m, 1H), 5,75 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 5H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,32-1,23 (m, 1H).

Exemplul 248: 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

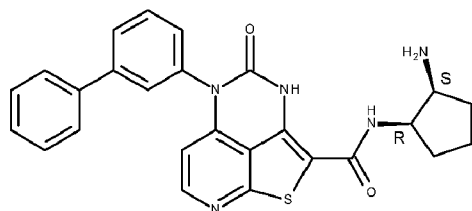


Etapa A. N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 137, produs în etapa A) și *terț-butil N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamate*.

Etapa B. 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

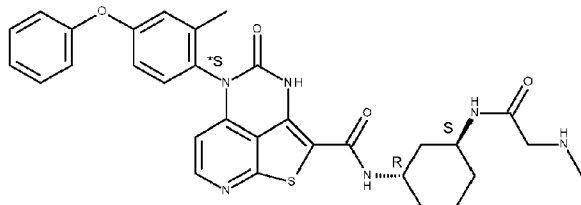
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă și acid (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoic, fără deprotejarea cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{32}H_{31}ClN_6O_4S$, 631,1; m/z găsită, 631,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18-8,12 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H).

Exemplul 249: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 19) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{23}N_5O_2S$, 469,6; m/z găsită, 470,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,11 (mz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 3H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,05-6,01 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H).

Exemplul 250: 5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

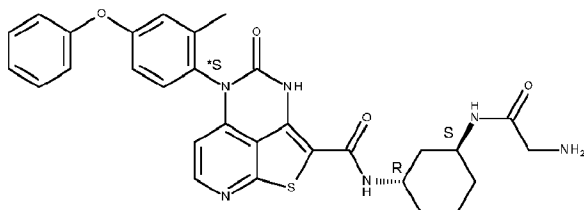


Etapa A. N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamate*.

Etapa B. 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând N-((1R,3S)-3-

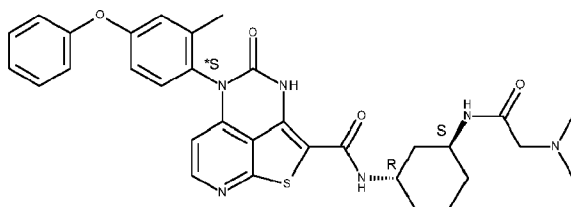
5 triazaacenaftilenă-2-carboxamidă și acid 2-[*terț-butoxicarbonil*(metil)amino]acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z găsită, 585,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,53-1,18 (m, 4H).

10 **Exemplul 251: N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



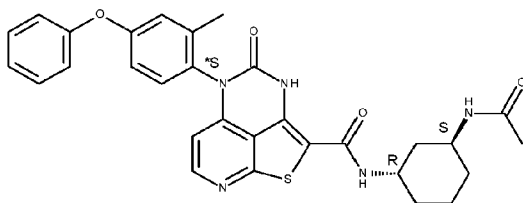
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 250, produs în etapa A) și acid 2-(*terț-butoxicarbonil*amino)acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,52-1,13 (m, 4H).

20 **Exemplul 252: N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 250, produs în etapa A) și acid 2-(dimetilamino)acetic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z găsită, 599,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,49-1,16 (m, 4H).

30 **Exemplul 253: N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



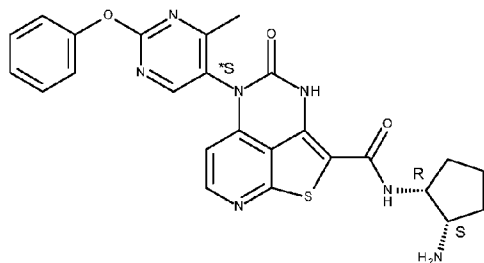
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1R,3S)-3-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 250, produs în etapa A) și anhidridă acetică. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,29 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,04

40

(m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 6H), 1,51-1,37 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,21-1,07 (m, 1H).

Exemplul 254: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

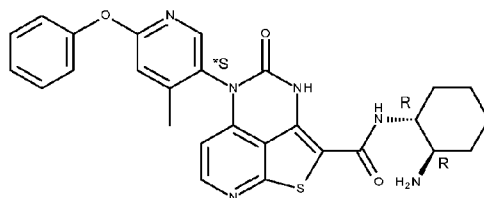
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etape A-B, utilizând acid 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 13, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)S) și *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbammat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,6; m/z găsită, 502,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 6,50 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,50 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,78 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H).

15

Exemplul 255: *N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*)S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

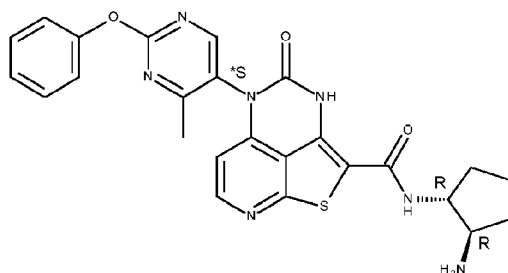


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)S) și *terț-butil* *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z găsită, 515,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,68 (s, 4H), 3,71 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (dd, $J = 14,0, 10,0$ Hz, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (s, 1H).

25

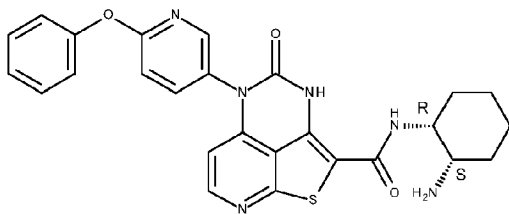
Exemplul 256: *N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

30



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 13, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *)S) și *terț-butil* *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbammat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,6; m/z găsită, 502,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 - 8,45 (m, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 3H), 6,11 - 6,00 (m, 1H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 2,33 - 2,17 (m, 5H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 2H).

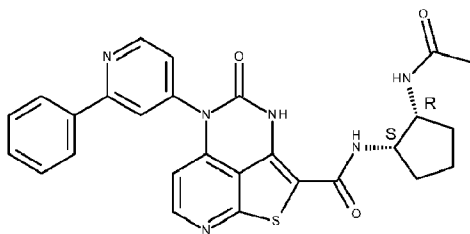
35

Exemplul 257: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și *terț-butil N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; *m/z* găsită, 501,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (q, $J = 5,9, 5,4$ Hz, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 15,5, 8,7$ Hz, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,12 - 6,04 (m, 2H), 3,21 (s, 1H), 1,73 - 1,37 (m, 4H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H).

Exemplul 258: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

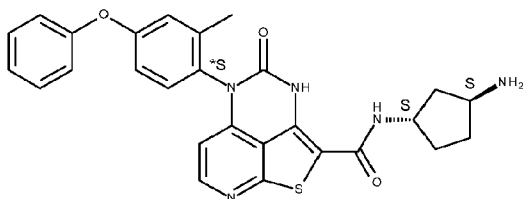
15



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și utilizând *terț-butil N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamate în Etapa A, și anhidridă acetică și DMAP în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_6O_3S$, 512,6; *m/z* găsită, 513,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,86 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,14 - 7,95 (m, 3H), 7,60 - 7,38 (m, 4H), 6,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 2,10 - 1,81 (m, 6H), 1,79 - 1,51 (m, 3H).

Exemplul 259: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**

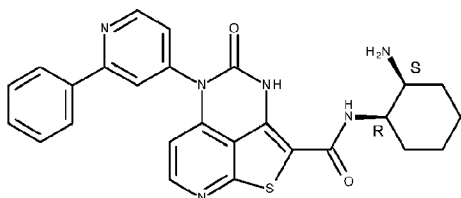
25



30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terț-butil N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; *m/z* găsită, 500,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 5H), 1,83 - 1,57 (m, 2H).

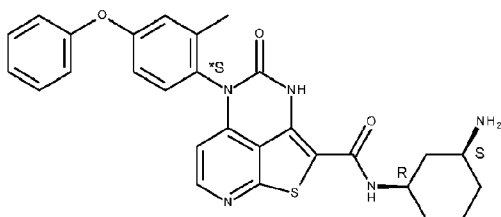
35

Exemplul 260: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



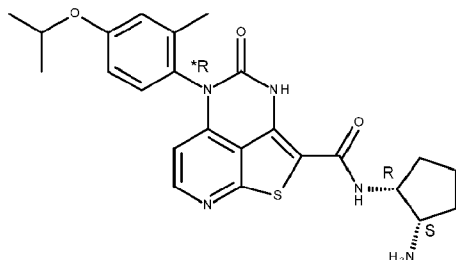
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_2S$, 484,6; m/z găsită, 485,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,83-8,78 (m, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 6H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,51-1,42 (m, 1H).

Exemplul 261: *N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



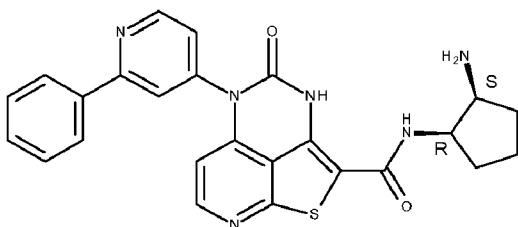
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **)S*) și *terț-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z găsită, 514,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,57-1,31 (m, 4H).

Exemplul 262: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



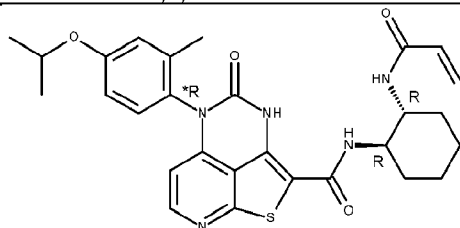
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **)R*) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z găsită, 466,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 6H).

Exemplul 263: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



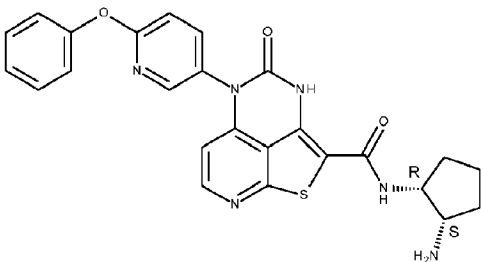
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z găsită, 471,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,81 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07-7,96 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,55 - 7,36 (m, 4H), 6,11 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,61 (m, 4H).

Exemplul 264: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



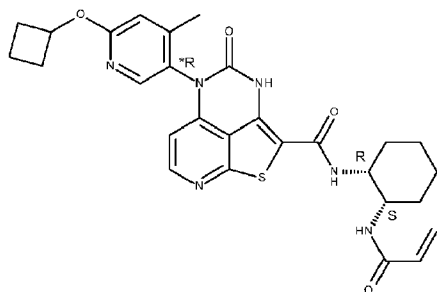
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z găsită, 534,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,24 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

Exemplul 265: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



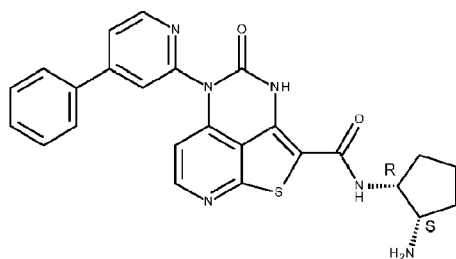
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și *terț-butil ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z găsită, 486,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (td, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,82 - 6,56 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 4H), 1,56 - 1,46 (m, 2H).

Exemplul 266: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



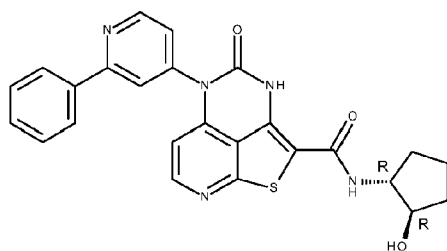
Separarea chirală (SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 183) furnizează compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z găsită, 547,2 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,48 - 6,38 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 5,25 - 5,12 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 5H), 1,91 - 1,63 (m, 8H), 1,60 - 1,46 (m, 2H).

Exemplul 267: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



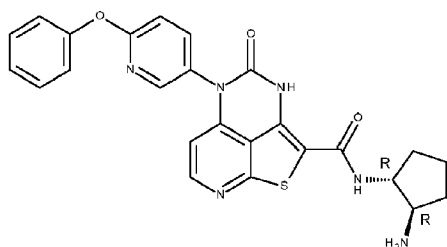
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 21) și *tert*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; m/z găsită, 471,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,73-8,67 (m, 1H), 8,42(s, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 3H), 6,27-6,23 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 2H), 1,81-1,68 (s, 2H).

Exemplul 268: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



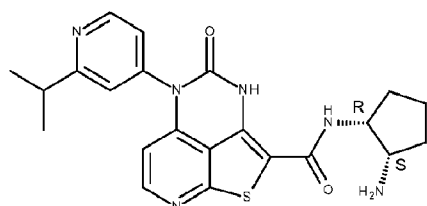
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol în loc de *tert*-butil ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamate în etapa G (91 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₅H₂₁N₅O₃S, 471,5; m/z găsită, 472,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,90-8,79 (m, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 4H), 6,32-6,22 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H).

Exemplul 269: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



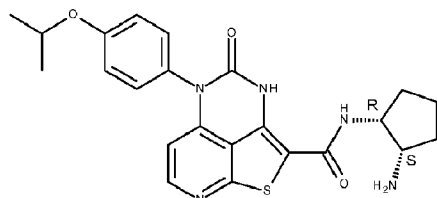
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z găsită, 487,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,96 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 3H), 3,14 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 5H), 1,78 (dt, $J = 14,7, 7,6$ Hz, 2H).

Exemplul 270: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



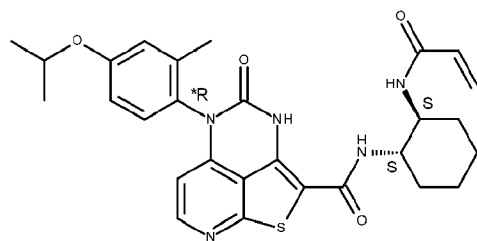
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 16) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{24}N_6O_2S$, 436,5; m/z găsită, 437,1 $[M+H]^+$.

Exemplul 271: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{25}N_5O_3S$, 451,5; m/z găsită, 452,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,79-3,64 (m, 1H), 2,23-2,09 (m, 2H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 6H).

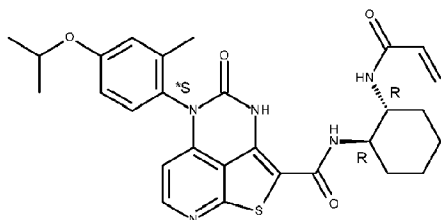
Exemplul 272: *N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R) și *terț-butil N-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z găsită, 534,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30-8,26

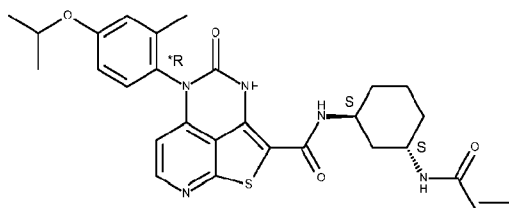
(m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

5 **Exemplul 273: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexy)-5-(*S*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



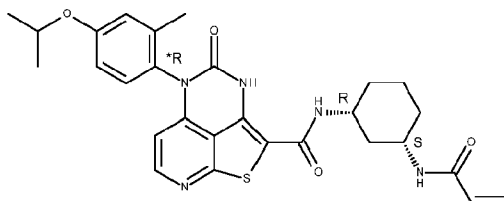
10 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*) și *terț-butil N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; m/z găsită, 534,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30-8,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 2H), 6,03-5,98 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 15 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

Exemplul 274: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*R*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R*) și *terț-butil N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclohexil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; m/z găsită, 534,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,41-6,29 (m, 1H), 25 6,27-6,18 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

30 **Exemplul 275: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*R*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



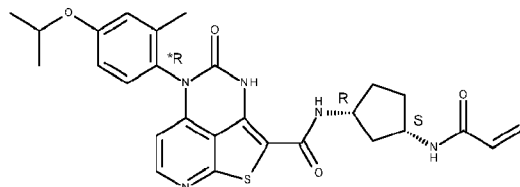
35 **Etapă A: *Terț-butil N*-[(1*R*,3*S*)-3-(prop-2-enoilamino)ciclohexil]carbamate.** La o soluție de *terț-butil N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil]carbamate (200 mg, 0,798 mmol) în DCM (50 mL) s-a adăugat trietilamină (0,403 g, 3,99 mmol), urmată de adăugarea de clorură de prop-2-enoil (0,0794 g, 0,877 mmol) într-o baie cu gheață și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (155 mg, randament 72,4%) ca solid galben deschis.

40 **Etapă B. *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)acrilamidă.** Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 5, etapa B.

Etapă C: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*R*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-

3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R) și utilizând N-((1S,3R)-3-aminociclohexil)acrilamidă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z găsită, 534,7 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,25 - 6,17 (m, 2H), 6,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,67-5,57 (m, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 - 1,80 (m, 3H), 1,56 - 1,36 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,31-1,12 (m, 2H).

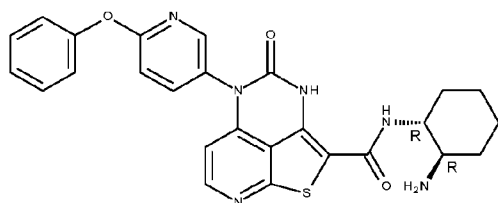
Exemplul 276: N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

(Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R) și *terț-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z găsită, 520,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,02-6,79 (m, 2H), 6,36-6,18 (m, 2H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,71-5,59 (m, 1H), 4,74-4,57 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,25 -4,11 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 6H).

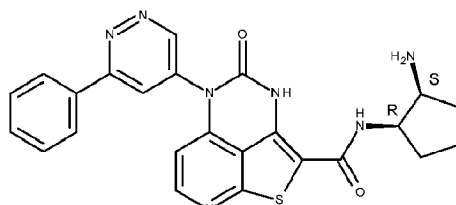
Exemplul 277: N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etape A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z găsită, 501,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ

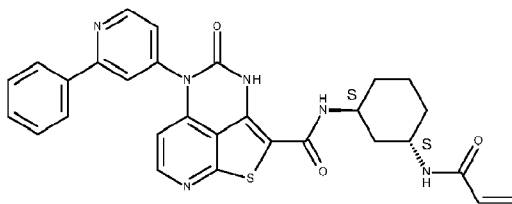
8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,8, 2,5 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,00 - 5,92 (m, 1H), 5,80 (dd, J = 42,2, 5,5 Hz, 2H), 3,77 (qd, J = 11,4, 10,4, 3,7 Hz, 2H), 3,45 (s, 1H), 1,82 (dd, J = 23,7, 10,9 Hz, 2H), 1,40 - 1,15 (m, 4H).

Exemplul 278: N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



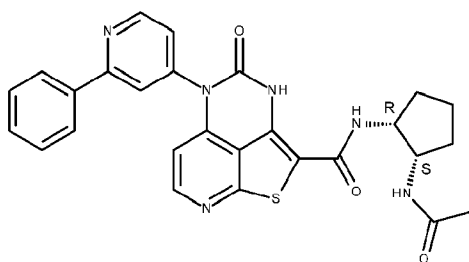
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 203, produs în etapa B) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{21}N_7O_2S$, 471,5; m/z găsită, 472,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD și DMSO-*d*₆): δ 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 8,22-8,18 (m, 4H), 7,64-7,53 (m, 3H), 6,33-6,23 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 2H).

Exemplul 279: N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



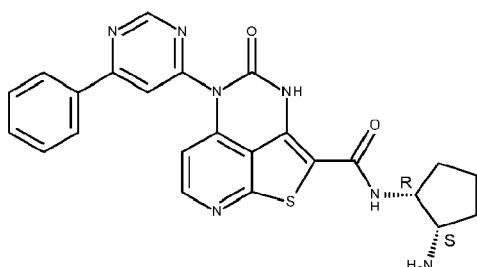
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z găsită, 539,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,28 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14-8,07 (m, 3H), 8,02-7,93 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 6,43-6,31 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,61-5,51 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 5H), 1,53-1,36 (m, 3H).

Exemplul 280: *N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



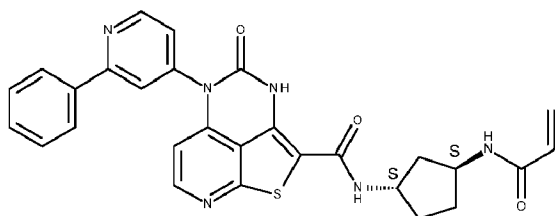
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și substituind anhidrida acetică cu clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_6O_3S$, 512,6; m/z găsită, 513,4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,85 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,07-8,00 (m, 3H), 7,55-7,43 (m, 4H), 6,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,79-1,57 (m, 3H).

Exemplul 281: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



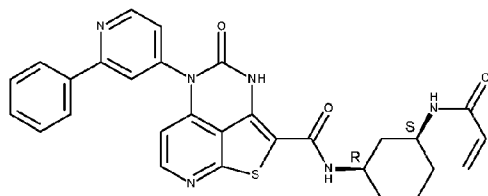
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 23) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{21}N_7O_2S$, 471,5; m/z găsită, 472,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,35-9,26 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,27-8,20 (m, 3H), 7,61-7,52 (m, 3H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,57-4,41 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,08-1,85 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H).

Exemplul 282: *N-((1S,3S)-3-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



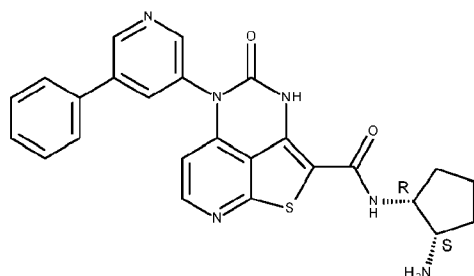
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,3S)-3-aminociclopentil]carbamate* în Etapa A, și anhidridă acetică în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z găsită, 525,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,12 - 7,94 (m, 3H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,31-6,12 (m, 3H), 5,72 - 5,48 (m, 1H), 4,53 - 4,23 (m, 2H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,79 (m, 2H), 1,71-1,41 (m, 2H).

Exemplul 283: *N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



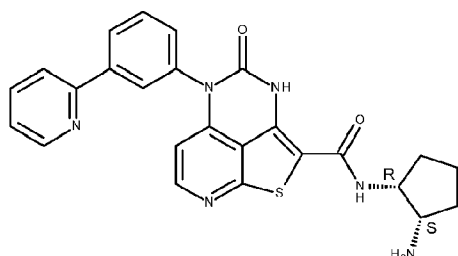
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *terț-butil N-[(1S,3R)-3-aminociclohexil]carbamate* în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z găsită, 539,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,26 (s, 1H), 8,91-8,85 (m, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 4H), 7,52-7,45 (m, 4H), 6,23-6,12 (m, 2H), 6,10-5,98 (m, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 3H), 1,13-1,08 (m, 1H).

Exemplul 284: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

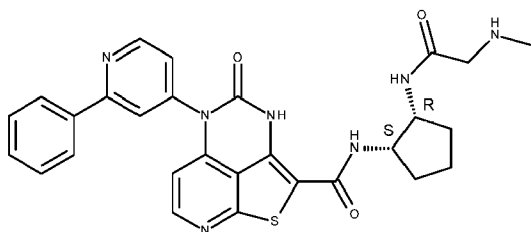


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 22) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z găsită, 471,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,00-8,96 (m, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 4,54-4,42 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H).

Exemplul 285: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

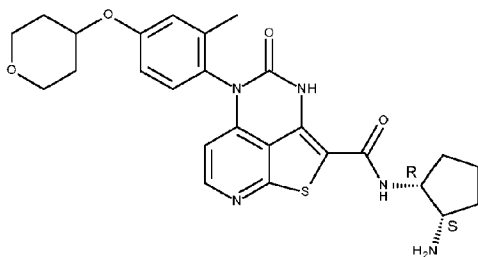


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 194, produs din etapa A) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z găsită, 471,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,65-8,57 (m, 1H), 8,20-8,07 (m, 2H), 8,04-7,98 (m, 1H), 7,96-7,84 (m, 2H), 7,77-7,65 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 6,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H).

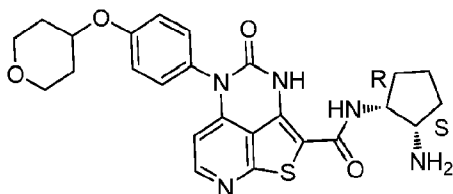
Exemplul 286: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și utilizând *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamate.

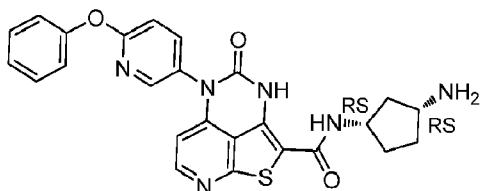
10 Etapa B. *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 2-[*terț*-butoxicarbonil(metilamino)acetic și HATU, fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_7O_3S$, 541,6; m/z găsită, 542,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,84 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 3H), 7,52-7,41 (m, 4H), 6,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,16 - 1,96 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 3H).

Exemplul 287: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

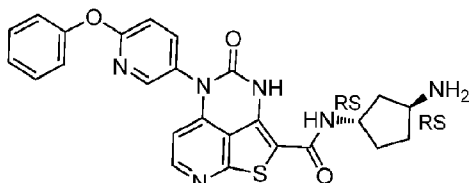
25 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 12) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate în loc de *terț*-butil ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{29}N_5O_4S$, 507,6; m/z găsită, 508,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,04-5,99 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,19-2,02 (m, 7H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H).

Exemplul 288: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

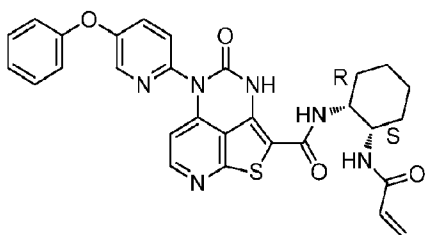
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 12) și *terț*-butil *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{27}N_5O_4S$, 493,6; m/z găsită, 494,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 2,25 - 2,02 (m, 4H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 4H).

Exemplul 289: racemic cis -N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etape A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediar 10) și *terț-butil* ((1S,3R)-3-aminociclopentil)carbamate racemic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z găsită, 486,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,71 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,55 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (tt, $J = 5,5, 2,2$ Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 4H).

Exemplul 290: racemic trans -N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

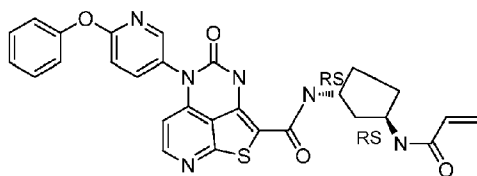
15 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 104, Etape A-B, utilizând clorură de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediar 10) și *terț-butil* N-[(1R,3R)-3-aminociclopentil]carbamate racemic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z găsită, 486,9 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,18 (q, $J = 2,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,52 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 5H), 2,28 (dq, $J = 18,3, 7,2$ Hz, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,71 (tt, $J = 13,1, 4,7$ Hz, 2H).

Exemplul 291: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

30 Etapa A. N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizand acid 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediar 26) și utilizând *terț-butil* ((1S,2R)-2-aminociclohexil)carbamate.

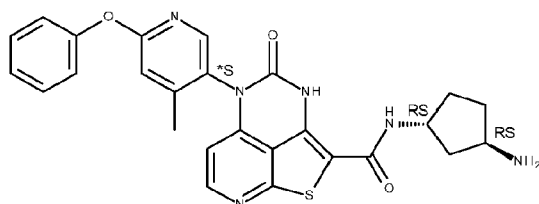
35 Etapa B. N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337 utilizand N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,47 - 8,33 (m, 2H), 7,58 - 7,35 (m, 4H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 6,90 (m, 2H), 6,48 - 6,06 (m, 4H), 5,73 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,38 - 4,10 (m, 2H), 1,97 - 1,47 (m, 9H).

Exemplul 292: N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



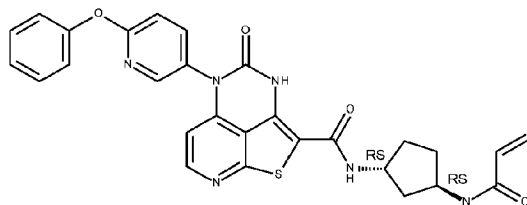
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337, utilizând trans N-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă racemică (Exemplul 290). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,36 - 6,07 (m, 3H), 5,73 - 5,53 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 1,64 (m, 8H).

Exemplul 293: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



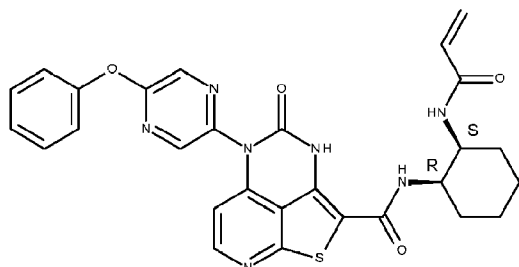
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbammat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; m/z găsită, 500,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (dd, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,43 (s, 4H), 2,24 (s, 1H), 2,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,98 (d, *J* = 19,7 Hz, 2H).

Exemplul 294: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 290). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z găsită, 541,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (d, *J* = 68,3 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,02 (m, 4H), 6,18 (p, *J* = 6,3, 4,9 Hz, 1H), 4,65 - 4,08 (m, 7H), 3,70 - 3,33 (m, 5H), 2,50 (dt, *J* = 125,7, 7,2 Hz, 1H), 2,24 (ddq, *J* = 24,3, 13,3, 7,4, 6,3 Hz, 1H), 2,11 - 1,82 (m, 1H), 1,74 - 1,40 (m, 1H), 1,41 - 1,15 (m, 1H).

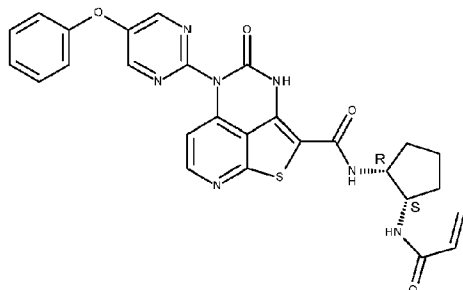
Exemplul 295: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 201, produs în etapa A) și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă

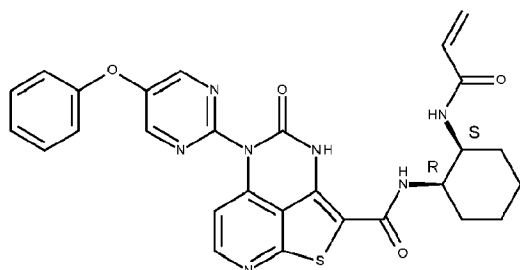
(Intermediarul 40) (fără deprotejare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47-8,25 (m, 2H), 7,97-7,77 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,36-7,18 (m, 3H), 6,54-6,28 (m, 2H), 6,20-6,04 (m, 1H), 5,66-5,50 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 4H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,45-1,28 (m, 2H).

Exemplul 296: *N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



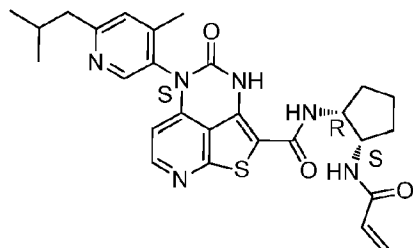
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 14) și *N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă* (Intermediarul 36) (fără deprotejare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68 (s, 2H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 3H), 6,30-6,15 (m, 3H), 5,63-5,57 (m, 1H), 4,49-4,33 (m, 2H), 2,22-1,99 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 3H).

Exemplul 297: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 14) și *N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă* (Intermediarul 40), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,68(s, 2H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 3H), 6,47-6,35 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 2H), 5,69-5,59 (m, 1H), 4,58-4,37 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 1H), 1,83-1,49 (m, 8H).

Exemplul 298: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

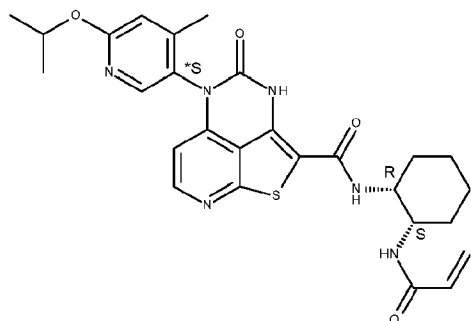


Etapa A: acid 5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat prin tratarea acidului 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 18) cu METODA 2 DE SEPARARE CHIRALĂ pentru a obține atropizomerul *S* ca sare de izopropilamină. Procedura de îndepărtare a sării: Sarea de izopropilamină de acid 5-(*S*)-(6-Izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-

carboxilic (73 g, 165 mmol) a fost dizolvată în MeOH (438 mL) și H₂O (219 mL). S-a adăugat LiOH-H₂O (34,7 g, 826 mmol) și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta jumătate din volumul original, soluția a fost răcită la 0°C, și pH-ul a fost ajustat până la 4-5 prin adăugare de HCl 1N încet. Precipitatul rezultat a fost filtrat și uscat sub vid pentru a da compusul din titlu (56,1 g, 88%) ca solid galben.

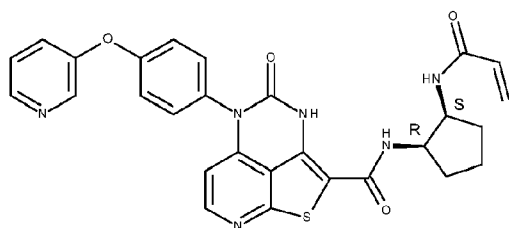
Etapă B: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. La un balon cu fund rotund s-au adăugat acid 5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (1,0 g, 2,62 mmol), HATU (1,29 g, 3,40 mmol), TEA (0,397 g, 3,93 mmol) și DMF (10 mL). Amestecul a fost agitat timp de 10 minute la temperatura camerei, și apoi adăugat la o soluție agitată de *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă* (Intermediarul 36, 0,53 g, 3,44 mmol) și TEA (0,529 mg, 5,24 mmol) în DMF (4 mL) și amestecul a fost agitat timp de 30 minute la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost tratat cu apă (50 mL), precipitatul a fost izolat prin filtrare și uscat sub vid. Produsul brut a fost purificat prin FCC (SiO₂, eluand cu un amestec de 3:100 de MeOH:DCM) pentru a da compusul din titlu (0,81 g, 58%) ca solid alb. Configurația stereochemică absolută a compusului din titlu a fost confirmată prin analiza cu raze X a monocristalului. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z găsită, 519,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,32 (dd, J = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 10,2, 1,6 Hz, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 2,70 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,27 - 2,02 (m, 6H), 1,92 - 1,61 (m, 4H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Exemplul 299: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



Purificarea SFC chirală a *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei* (Exemplul 222) a dat compusul din titlu (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; m/z găsită, 535,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,42 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 17,0, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 10,3, 1,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,16 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 6,1, 3,8 Hz, 6H).

Exemplul 300: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(S)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



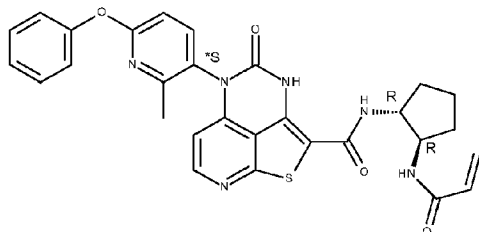
Etapă A. 3-(4-Nitrofenoxi)piridină. Compusul din titlu a fost preparat utilizând condiții analoge celor descrise pentru Intermediarul 1, Etapa A, utilizând 1-fluoro-4-nitrobenzen și piridin-3-ol.

Etapă B. Acid 4-Oxo-5-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele B-C, utilizând 3-(4-nitrofenoxi)piridină.

Etapă C. *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. Compusul din titlu a fost preparat

intr-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 4-oxo-5-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,44-8,40 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,32-6,24 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 2H), 5,64-5,59 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 3H).

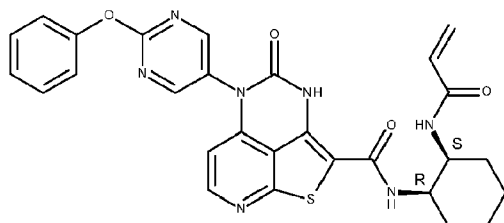
Exemplul 301: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină.

Etapa B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 337, utilizand *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; *m/z* găsită, 555,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,55 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 6,93 - 6,73 (m, 2H), 6,45 - 6,26 (m, 2H), 1,72 - 1,70 (m, 0H), 6,19 - 5,96 (m, 2H), 5,67 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,27 - 3,98 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 4H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 2H).

Exemplul 302: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

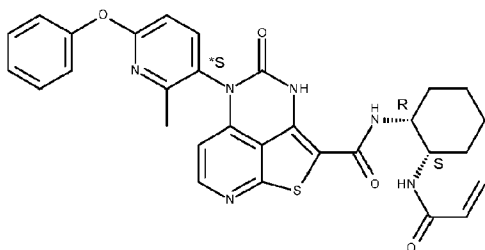


Etapa A. 5-Nitro-2-fenoxipirimidină. Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Intermediarul 24, Etapa A, utilizand 2-cloro-5-nitropirimidină și fenol, și substituind TEA sau DIEA cu CS_2CO_3 .

Etapa B. Acid 4-Oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Intermediarul 16, etapele B-C, utilizand 5-nitro-2-fenoxipirimidină în Etapa B.

Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediarul 40) și acid 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; *m/z* găsită, 556,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,12 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,44-6,33 (m, 2H), 6,16-6,07 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,45-1,31 (m, 2H).

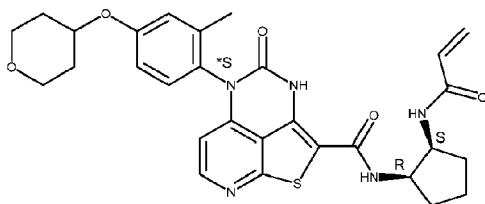
Exemplul 303: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)*S*-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N*-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamat și diizopropiletilamină.

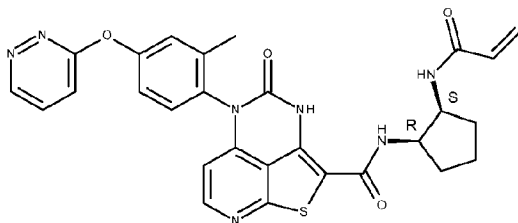
Etapa B. *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z găsită, 569,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,52 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,60 - 7,37 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 16,9, 1,4$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 10,2, 1,4$ Hz, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 4H), 1,60 - 1,56 (m, 2H).

Exemplul 304: *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 12) și *terț-butil N*-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamat, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină în Etapa A. Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H 5 μ m 250x20mm, fază mobilă: 65% CO_2 , 35% MeOH) a dat compusul din titlu și *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 347). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561,7; m/z găsită, 562,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

Exemplul 305: *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

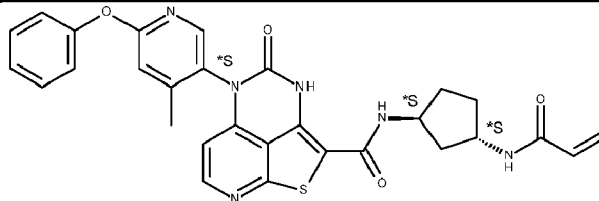


Etapa A. Acid 5-(2-Metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 3,6-dicloropiridazină, 3-metil-4-nitrofenol în Etapa A, (fără Cu).

Etapa B. *N*-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotejarea HCl/MeOH). MS (ESI):

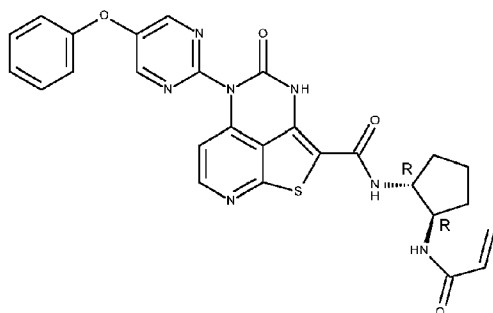
masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,34-6,14 (m, 3H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H).

5 **Exemplul 306: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenonpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



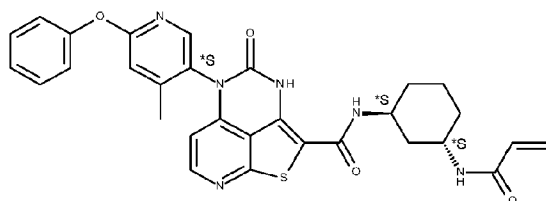
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa C, utilizând *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 293); purificarea a fost efectuată prin SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO_2 , 50% *i*PrOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,9$, 1,5 Hz, 1H), 6,14 - 6,01 (m, 2H), 5,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J = 10,3$, 1,4 Hz, 1H), 4,52 (dh, $J = 10,3$, 7,2 Hz, 2H), 2,39 - 2,18 (m, 4H), 2,03 (qdd, $J = 13,9$, 7,9, 6,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).

15 **Exemplul 307: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 14) și *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 46), fără deprotejare cu MeOH/HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (s, 2H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 6,33-6,28 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 2H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,34-4,17 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,69-1,47 (m, 2H).

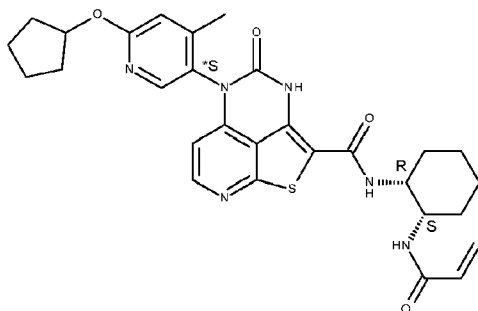
25 **Exemplul 308: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



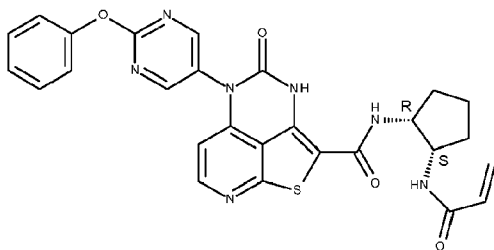
Etapa A. *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terf*-butil rac-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbamate.

Etapa B. *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost

Exemplul 309: *N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*)S)-6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

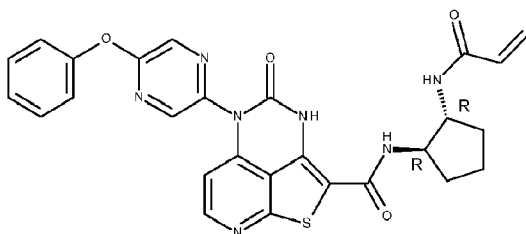


Exemplul 310: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



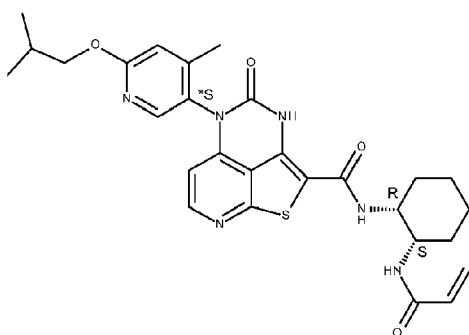
Exemplul 311: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

40



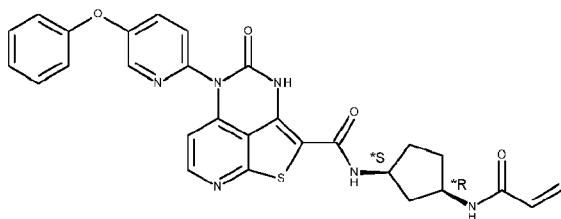
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A și acid 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 201, produs în etapa A) și *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 46) (fără deprotezare HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; *m/z* găsită, 542,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,50-8,45 (m, 1H), 8,36-8,29 (m, 2H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 3H), 6,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,24-6,16 (m, 2H), 5,67-5,57 (m, 1H), 4,37-4,15 (m, 2H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 2H).

Exemplul 312: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



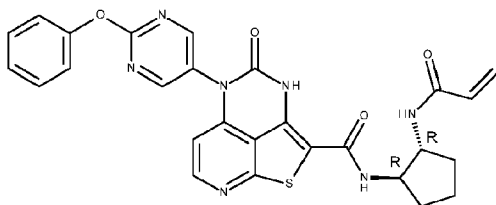
SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm, fază mobilă: 70% CO_2 , 30% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 225) a dat compusul din titlu și *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclohexil)-5-(*R*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 352). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; *m/z* găsită, 549,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,39 - 8,29 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (dd, $J = 16,9, 10,1$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,67 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplul 313: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



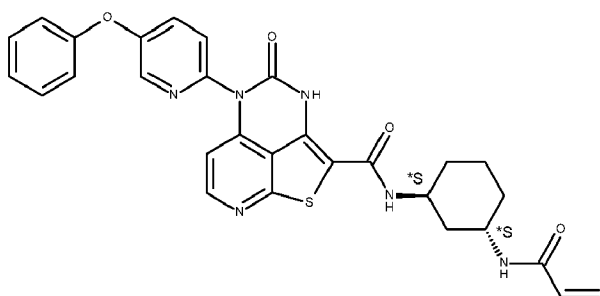
Compusul din titlu a fost izolat prin SFC chirală din Exemplul 214. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,53 - 8,26 (m, 2H), 7,59 - 7,33 (m, 5H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 6,44 - 6,34 (m, 1H), 6,26 - 6,20 (m, 1H), 6,10 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,2, 1,5$ Hz, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 2,54 - 2,40 (m, 1H), 2,10 - 1,57 (m, 4H), 0,86 - 0,82 (m, 1H).

Exemplul 314: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



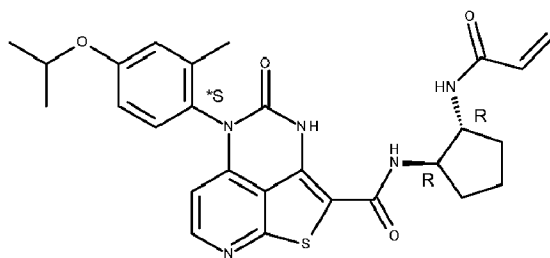
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediar 46) în loc de *tert*-butil ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamat și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă (Intermediar 40) și acid 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 302, produs în etapa B) (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; *m/z* găsită, 542,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,44 - 8,00 (m, 3H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 3H), 6,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 2H), 1,76 - 1,37 (m, 4H).

Exemplul 315: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



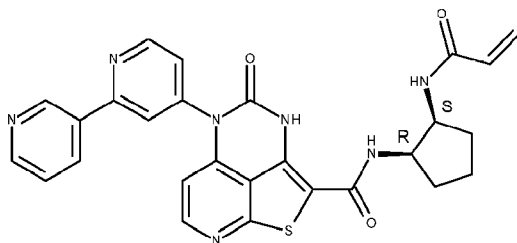
Purificarea SFC chirală a *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 216), (Fază staționară: Chiralpak IA, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO₂, 50% *i*PrOH) a dat compusul din titlu și *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 344). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* găsită, 555,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,44 (s, 1H), 8,46 - 8,30 (m, 2H), 7,58 - 7,35 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 2H), 6,34 - 6,22 (m, 2H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,94 - 5,86 (m, 1H), 5,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,68 - 5,61 (m, 1H), 9,41 - 9,24 (m, 0H), 4,35 - 4,19 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 5H), 1,59 - 1,49 (m, 1H).

Exemplul 316: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S*) și *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 46), fără deproteizarea cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; *m/z* găsită, 520,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,13 (s, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,22-8,12 (br, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,22-6,11 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,27-4,08 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 5H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

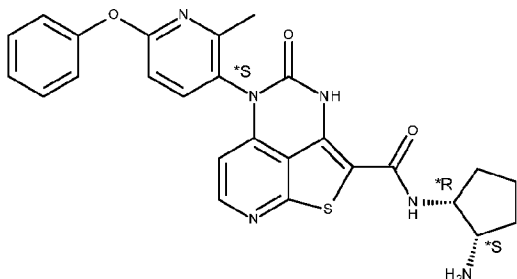
Exemplul 317: 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 19, Metoda A, utilizând acid piridin-3-ilboronic și 2-cloropiridin-4-amină, și substituind $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ cu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ în Etapa A.

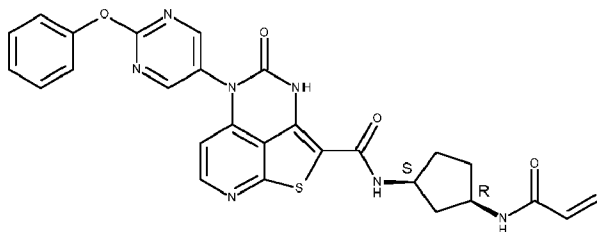
Etapa B. 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-([2,3'-bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 36), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$, 525,6; m/z găsită, 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H HMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,31-9,19 (m, 1H), 8,98-8,86 (m, 1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,21-8,11 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,34-6,23 (m, 2H), 6,23-6,16 (m, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Exemplul 318: N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



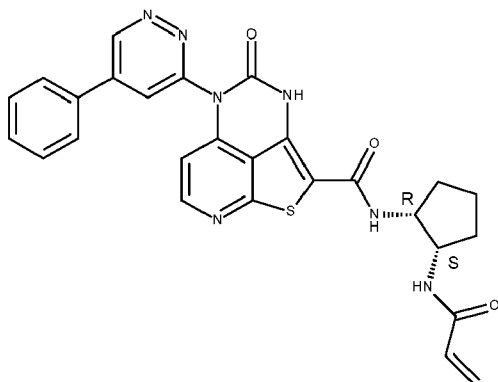
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 500,6; m/z găsită, 501,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9,53 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,55 (m, 5H), 1,49 (s, 9H).

Exemplul 319: N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337, utilizând *terț-butil* N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbammat și acid 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 302, produs în etapa B). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 541,6; m/z găsită, 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 320: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: 3-Cloro-5-fenil-piridazină. O soluție de 3,5-dicloropiridazină (2,00 g, 13,4 mmol), acid fenilboronic (1,64 g, 13,4 mmol), Pd(OAc)₂ (0,301 g, 1,34 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terț-butil*fosfino)ferocen (1,906 g, 2,685 mmol), KF (1,947 g, 33,56 mmol), dioxan (50 mL), și apă (12 mL) a fost agitată la reflux timp de 15 ore sub N₂. Amestecul a fost diluat cu EtOAc, spălat cu saramură, uscat pe Na₂SO₄ anhidru, și concentrat la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (1,53 g, randament 59,8%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₀H₇ClN₂, 190,63; m/z găsită, 190,0 [M+H]⁺.

Etapa B: *terț-butil* (5-fenilpiridazin-3-il)carbammat. Un amestec de 3-cloro-5-fenil-piridazină (1,53 g, 8,03 mmol), *terț-butil* carbamat (1,88 g, 16,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,592 g, 0,803 mmol), Xfos (0,928 g, 1,61 mmol), și Cs₂CO₃ (6,54 g, 20,1 mmol) în dioxan (30 mL) a fost agitat la 100°C timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu EtOAc și filtrat. Filtratul a fost partiționat între EtOAc și apă, stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, și uscat pe Na₂SO₄ anhidru, și concentrat la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (0,96 g, randament 44%) ca solid galben deschis. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₅H₇N₃O₂, 271,31; m/z găsită, 272,0 [M+H]⁺.

Etapa C: Metil 3-amino-4-((*terț-butoxicarbonil*)(5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno [2,3-*b*]piridin-2-carboxilat. Compusul din titlu a fost preparat utilizând condiții analoage celor descrise pentru Intermediarul 1, etapele C-D, și utilizând *terț-butil* (5-fenilpiridazin-3-il)carbammat și Cs₂CO₃ în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și K₂CO₃ în etapa C (1,05 g). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₂₃N₅O₄S, 477,54; m/z găsită, 478,3 [M+H]⁺.

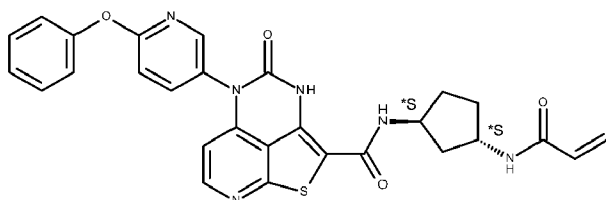
Etapa D: Metil 3-amino-4-((5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilat.

O soluție de metil 3-amino-4-((*terț-butoxicarbonil*)(5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilat (1,05 g, 2,20 mmol) în TFA (4 mL) și DCM (12 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat la sec pentru a da compusul din titlu (0,79 g, randament 95%) ca solid galben, care a fost utilizat în etapa următoare direct. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₅N₅O₂S, 377,42; m/z găsită, 378,3 [M+H]⁺.

Etapa E. Acid 4-Oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele E-F, utilizând metil 3-amino-4-((5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxilat.

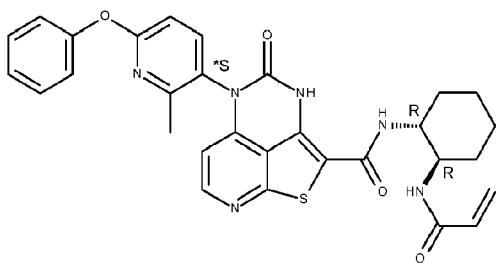
Etapa F: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotejare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; m/z găsită, 526,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,27 (s, 1H), 9,86-9,83 (m, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 6,34-6,28 (m, 1H), 6,28-6,18 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H).

Exemplul 321: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost purificat din *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 292) și SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak IA, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO₂, 50% iPrOH) a dat compusul din titlu și *N*-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamida (Exemplul 334). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z găsită, 541,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,17 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,17 (m, 4H), 7,11 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (p, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,29 (dq, *J* = 16,9, 1,4 Hz, 1H), 6,20 - 6,07 (m, 2H), 5,65 (dq, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,44 (dp, *J* = 27,6, 6,8 Hz, 2H), 2,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,25 (tdd, *J* = 12,2, 7,3, 3,5 Hz, 2H), 1,96 (dq, *J* = 23,9, 6,7 Hz, 2H), 1,67 - 1,48 (m, 2H).

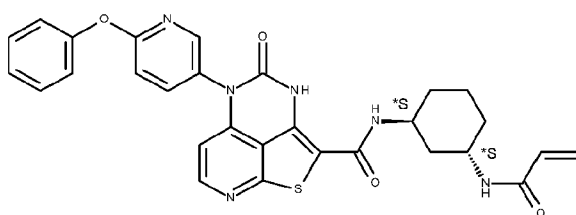
Exemplul 322: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terț*-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]carbamate și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină.

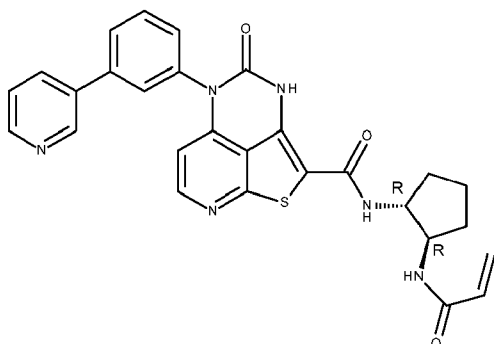
Etapa B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337, utilizând *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,61 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 3H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 - 6,19 (m, 2H), 6,17 - 5,93 (m, 2H), 5,62 (dd, *J* = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,04 - 3,74 (m, 2H), 2,33 - 1,36 (m, 11H).

Exemplul 323: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 28) și *terț*-butil racemic-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil]carbamate în Etapa A. Purificarea SFC chirală a *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei racemice (Fază staționară: Chiralpak IA, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO₂, 50% iPrOH) a dat compusul din titlu și *N*-((1**R*,3**R*)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 331). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (tt, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,36 (dt, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,13 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 2,7 Hz, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 2H), 6,21 (ddt, *J* = 7,0, 4,8, 2,1 Hz, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 9,6, 4,9, 2,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 7,2, 3,5 Hz, 1H), 4,15 (dq, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 1,90 (td, *J* = 13,7, 6,9 Hz, 2H), 1,77 (dd, *J* = 9,4, 4,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,54 (q, *J* = 9,4 Hz, 1H).

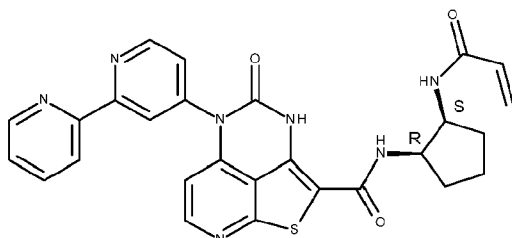
Exemplul 324: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 202, produs în etapa A) și *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 46) (fără deprotejarea cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; m/z găsită, 525,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,94-8,79 (m, 1H), 8,60-8,49 (m, 1H), 8,33-8,24 (m, 1H), 8,20-8,09 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 6,25-6,12 (m, 3H), 5,66-5,56 (m, 1H), 4,33-4,13 (m, 2H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,72-1,47 (m, 2H).

10 **Exemplul 325: 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**

15



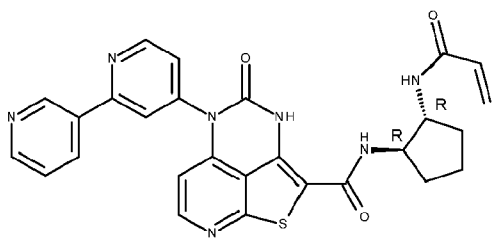
 Etapa A. 4-Nitro-2,2'-bipiridină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 20, Etapa A, utilizând 2-(trimetilstanil)piridină și 2-cloro-4-nitropiridină, fără bază, și cu DMF ca solvent.

20 Etapa B. Acid 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele B-C, utilizând 4-nitro-2,2'-bipiridină în Etapa B.

 Etapa C. 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-([2,2'-bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotejare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; m/z găsită, 526,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,92-8,82 (m, 1H), 8,64-8,59 (m, 1H), 8,49-8,44 (m, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 2H), 6,23-6,18 (m, 1H), 5,64-5,60 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,83-1,61 (m, 3H).

30 **Exemplul 326: 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**

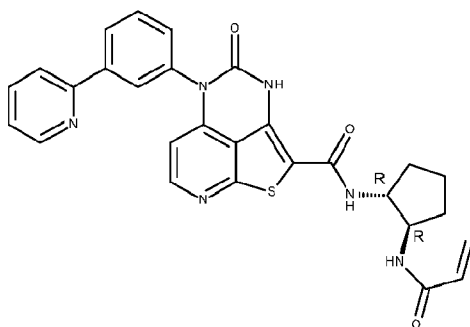
35



 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-([2,3'-bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic

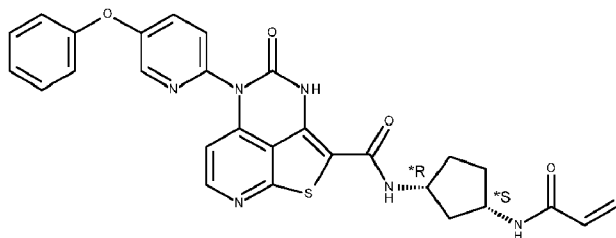
(Exemplul 317, produs în etapa A) și *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 46) (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z găsită, 526,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,27-9,22 (m, 1H), 8,94-8,88 (m, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 6,22-6,16 (m, 2H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H).

Exemplul 327: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



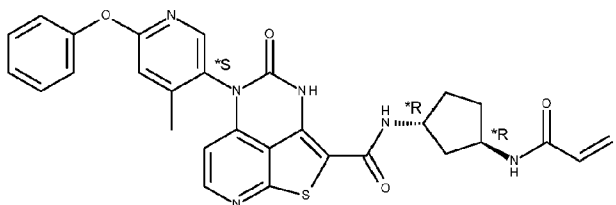
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 194, produs în etapa A) și *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 46) în loc de *tert*-butil ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamate în etapa G. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z găsită, 525,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,65-8,56 (m, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 2H), 6,19-6,15 (m, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 2H).

Exemplul 328: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopeptil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost izolat prin SFC chirală din Exemplul 214. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z găsită, 541,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,50 - 8,21 (m, 2H), 7,56 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 6,48 - 6,33 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,17 - 6,03 (m, 1H), 5,68 (dd, $J = 10,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,11 - 1,77 (m, 5H), 0,94 - 0,80 (m, 1H).

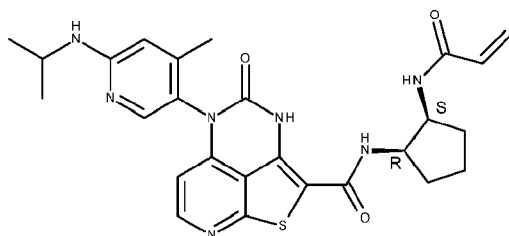
Exemplul 329: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa C, utilizând *N*-((1*R*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 293); purificare a fost efectuată prin SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak IA, 5 μm , 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO_2 , 50% *i*PrOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 16,9, 1,5$ Hz, 1H), 6,14 - 6,01 (m, 2H), 5,87 (d, $J = 7,2$

Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,52 (dh, $J = 10,3, 7,2$ Hz, 2H), 2,39 - 2,18 (m, 4H), 2,03 (qdd, $J = 13,9, 7,9, 6,6$ Hz, 2H), 1,69 - 1,46 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).

5 **Exemplul 330: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopteyl)-5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



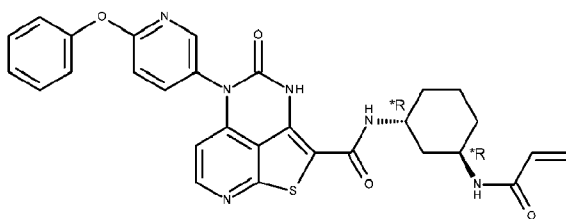
10 Etapa A. terț-butil izopropil(4-metil-5-nitropiridin-2-il)carbamate. O soluție de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridină (2,5 g, 14,5 mmol) și propan-2-amină (10 mL) a fost agitată la reflux peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă. S-au adăugat THF (50 mL), DMAP (178 mg, 1,4 mmol), și di-terț-butil dicarbonat (3,47 g, 15,9 mmol) la amestecul brut și reacția a fost agitată la reflux peste noapte. Purificarea prin FCC a dat compusul din titlu.

15 Etapa B. Terț-butil (5-amino-4-metilpiridin-2-il)(izopropil)carbamate. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 16, Etapa B, utilizând terț-butil izopropil(4-metil-5-nitropiridin-2-il)carbamate.

20 Etapa C. Acid 5-(6-(Izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 2-cloro-4-iodonicotinonitril și terț-butil (5-amino-4-metilpiridin-2-il)(izopropil)carbamate în Etapa C.

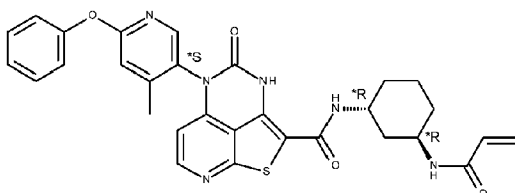
25 Etapa D. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopteyl)-5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopteyl]prop-2-enamidă (Intermediarul 36) (fără deprotecare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{29}N_7O_3S$, 519,6; m/z găsită, 520,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,24 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33-6,12 (m, 3H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 3H), 1,25-1,17 (m, 6H).

30 **Exemplul 331: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-yl)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



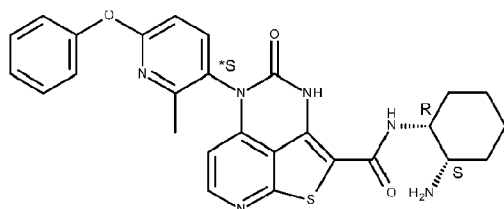
35 Compusul din titlu a fost izolat ca produs din Exemplul 323. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, $J = 5,5, 2,1$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,37 - 7,18 (m, 4H), 7,12 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 6,35 - 6,17 (m, 3H), 5,66 (dt, $J = 9,9, 1,9$ Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 1,89 (tt, $J = 13,2, 4,9$ Hz, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 6H), 1,52 (td, $J = 9,4, 3,6$ Hz, 1H).

40 **Exemplul 332: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



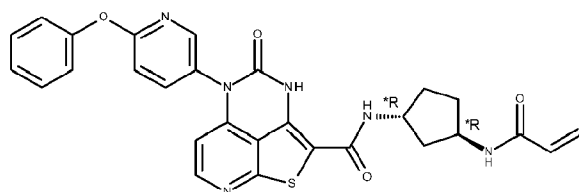
Compusul din titlu a fost preparat prin purificarea chirală din Exemplul 308. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z găsită, 569,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,42 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 6,30 (dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,17 - 6,02 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,65 (dd, $J = 10,3, 1,5$ Hz, 1H), 4,27 (dqt, $J = 19,9, 7,5, 3,9$ Hz, 2H), 2,21 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,92 - 1,63 (m, 4H), 1,54 (dtd, $J = 12,2, 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Exemplul 333: *N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



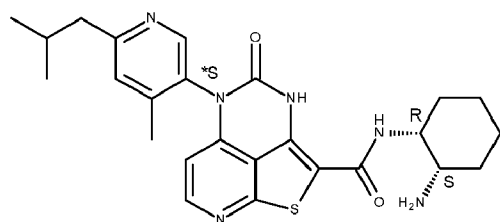
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z găsită, 515,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,51 (dd, $J = 6,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,13 (m, 3H), 6,95 (dd, $J = 8,7, 1,1$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 1H), 3,73 - 3,55 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,96 - 1,48 (m, 8H).

Exemplul 334: *N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



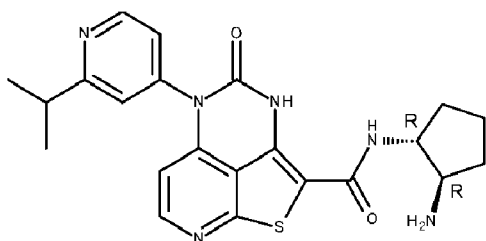
Izolat from purificarea chirală din Exemplul 321. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z găsită, 541,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, $J = 5,6, 1,0$ Hz, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 7,70 (ddd, $J = 8,8, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,46 (tt, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 2H), 7,33 - 7,18 (m, 4H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 6,29 (dt, $J = 17,0, 1,2$ Hz, 1H), 6,21 - 6,08 (m, 2H), 5,66 (dt, $J = 10,3, 1,2$ Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,67 - 1,48 (m, 2H).

Exemplul 335: *N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



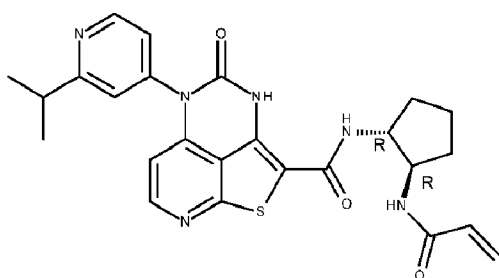
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 18, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{30}N_6O_2S$, 478,6; m/z găsită, 479,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 7,7, 4,1$ Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 6H).

Exemplul 336: *N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



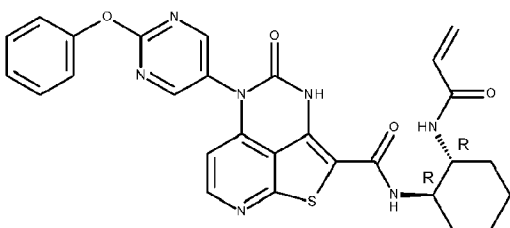
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 16) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{22}H_{24}N_6O_2S$, 436,5; m/z găsită, 437,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,62 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,13-8,03 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,05-3,91 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplul 337: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



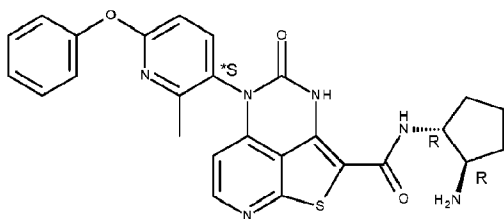
La o soluție răcită ($0^\circ C$) de *N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 336, 270 mg, 0,62 mmol) și DIPEA (0,08 mL, 0,74 mmol) în DCM (5 mL) s-a adăugat prop-2-enoil prop-2-enoat (0,08 mL, 0,74 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 5 min. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă și amestecul brut a fost purificat (FCC, SiO_2 , MeOH/ H_2O) pentru a da compusul din titlu (160 mg, 52%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,6; m/z găsită, 491,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,73-8,64 (m, 1H), 8,36-8,25 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 3H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,33-4,16 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplul 338: *N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamate* și acid 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 302, produs în etapa B). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,31 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,22-6,02 (m, 2H), 5,56-5,50 (m, 1H), 3,83-3,57 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,47-1,23 (m, 4H).

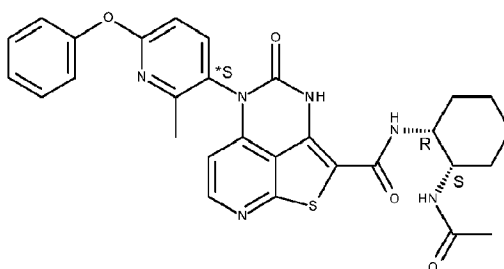
Exemplul 339: *N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid

5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALA până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbamate* și diizopropiletilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z găsită, 501,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,16 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 2,35 - 2,14 (m, 5H), 1,96 - 1,65 (m, 4H).

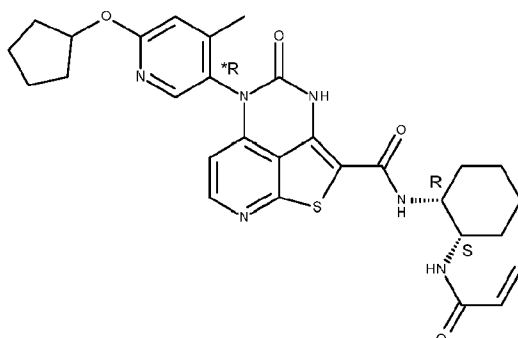
Exemplul 340: *N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A. *N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]carbamate* și diizopropiletilamină în Etapa A.

Etapa B. *N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B utilizând și anhidridă acetică. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,51 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,22 - 5,91 (m, 2H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,93 - 1,39 (m, 8H).

Exemplul 341: *N-((1R,2S)-2-Acridamidociclohexil)-5-(*)R-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

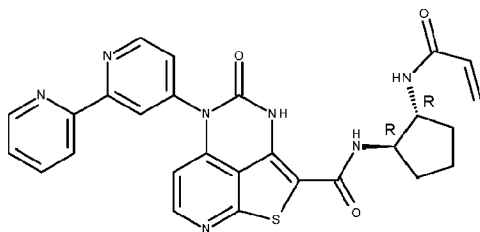


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 25, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *R) și *N-[(1S,2R)-2-aminociclohexil]prop-2-enamidă* (Intermediarul 40). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,7; m/z găsită, 561,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42 (dd, $J = 17,0, 10,1$ Hz, 1H), 6,28 (dd, $J = 17,0, 1,8$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J =$

10,1, 1,9 Hz, 1H), 5,45 - 5,37 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 8H), 1,74 - 1,63 (m, 4H), 1,60 - 1,48 (m, 2H).

Exemplul 342: 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5

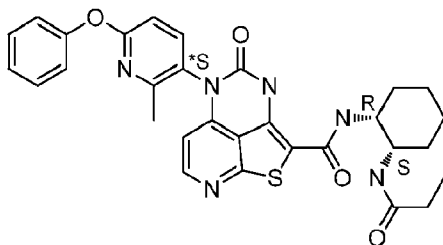


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-([2,2'-bipiridin]-4-yl)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 325, produs în etapa B) și N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]prop-2-enamidă (Intermediarul 46) (fără deprotecare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; m/z găsită, 526,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,90-8,85 (m, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 3H), 5,66-5,59 (m, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

10

15

Exemplul 343: 5-(*)S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

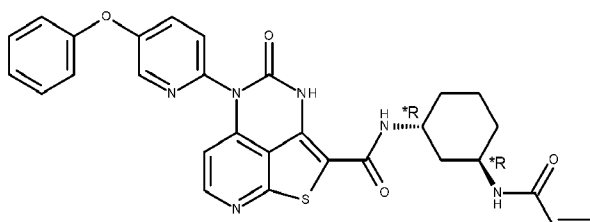


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*)S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 333), propanoat de propanoil, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z găsită, 571,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,39 (m, 3H), 7,25 - 7,09 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 2H), 4,29 - 4,07 (m, 2H), 2,43 - 1,16 (m, 17H).

20

25

Exemplul 344: N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

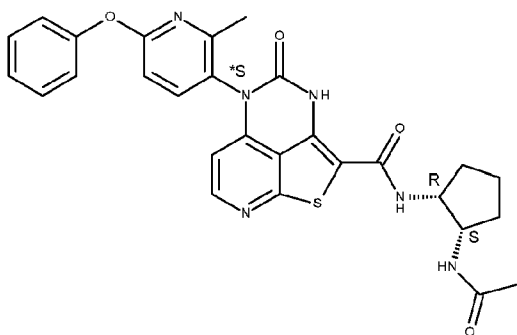


30

Purificarea SFC chirală a N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 216), (Fază staționară: Chiralpak IA, 5 μm, 250 x 20 mm, fază mobilă: 50% CO₂, 50% iPrOH) a dat compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,45 (s, 1H), 8,46 - 8,26 (m, 2H), 7,59 - 7,38 (m, 4H), 7,26 - 7,09 (m, 3H), 6,40 - 6,01 (m, 4H), 5,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,71 - 5,56 (m, 1H), 4,43 - 4,13 (m, 2H), 2,35 - 1,77 (m, 6H), 1,63 - 1,44 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 1H).

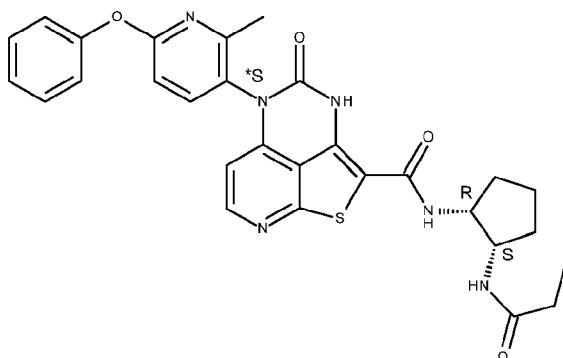
35

Exemplul 345: N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



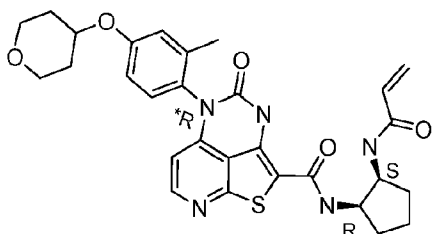
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1^{*}R,2^{*}S)-2-aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 318) și substituind anhidrida acetică și diizopropiletilamina cu clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z găsită, 543,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,36 (m, 3H), 7,27 - 7,14 (m, 3H), 6,86 - 6,70 (m, 2H), 6,27 - 5,90 (m, 2H), 4,37 - 4,00 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 - 1,62 (m, 9H).

Exemplul 346: 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1^{*}R,2^{*}S)-2-aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 318) și propanoat de propanoil și diizopropiletilamină pentru clorura de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,08 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 2,30 - 2,14 (m, 5H), 2,14 - 1,55 (m, 6H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 347: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

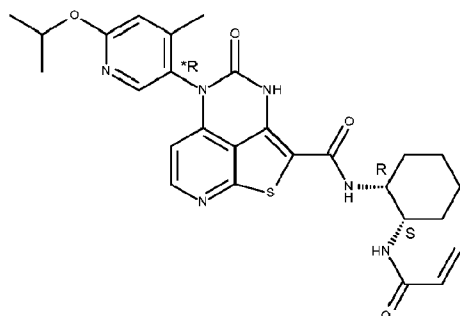


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 12) și *terț-butil* N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamat, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină în Etapa A. Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL OD-H 5μm 250x20mm, fază mobilă: 65% CO₂, 35% MeOH) a dat compusul din titlu și N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 304) MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₃₁N₅O₅S, 561,7; m/z găsită, 562,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H),

6,02-5,96 (m, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

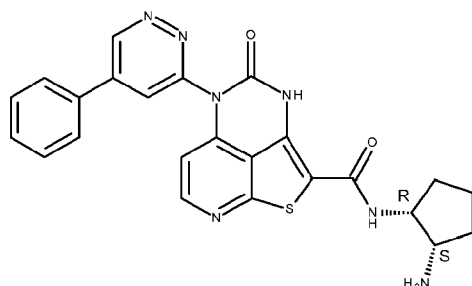
Exemplul 348: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

5



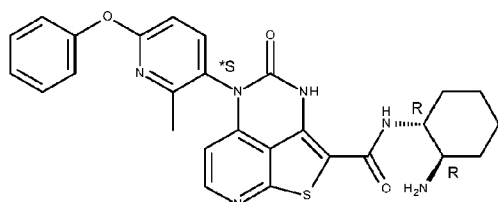
Purificarea SFC chirală a *N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei* (Exemplul 222) a dat compusul din titlu (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; m/z găsită, 535,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 17,0, 1,7 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,25 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,88 - 1,61 (m, 6H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 6,1, 3,9 Hz, 6H).

Exemplul 349: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

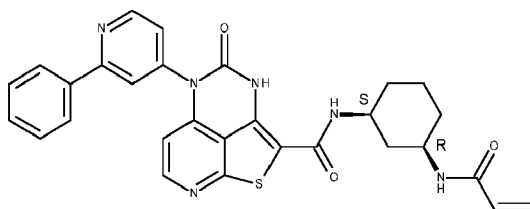


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 320, produs din etapa E) și *terț-butil N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; m/z găsită, 472,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, un amestec de CD₃OD și DMSO-*d*₆): δ 9,66-9,61 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,24-8,16 (m, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,26-6,19 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 2H).

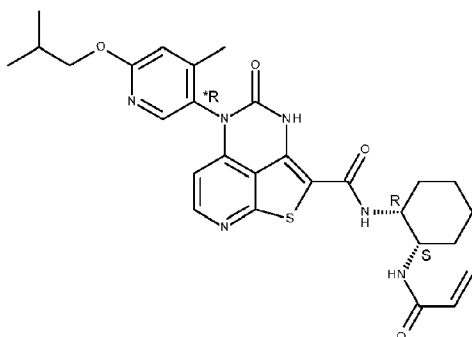
Exemplul 350: *N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



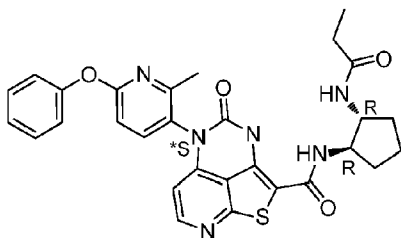
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil N-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]carbamate* și diizopropiletilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; m/z găsită, 515,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 8,62 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,22 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 12,0, 10,5, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (td, *J* = 11,3, 4,2 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,94 - 1,31 (m, 7H).

Exemplul 351: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

- 5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 20) și *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil]prop-2-enamidă (fără deprotejare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; *m/z* găsită, 539,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35-7,98 (m, 6H), 7,59-7,37 (m, 4H), 6,29-5,99 (m, 3H), 5,62-5,48 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 3H), 1,47-1,19 (m, 3H), 1,15-1,02 (m, 1H).

Exemplul 352: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

- 15 SFC chirală (Fază staționară: Chiralpak AS-H 5μm 250×20mm, fază mobilă: 70% CO₂, 30% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 225) a dat compusul din titlu și *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 312). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₂N₆O₄S, 548,7; *m/z* găsită, 549,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,38 - 8,27 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,42 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,14 - 6,07 (m, 1H), 5,72 - 5,64 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

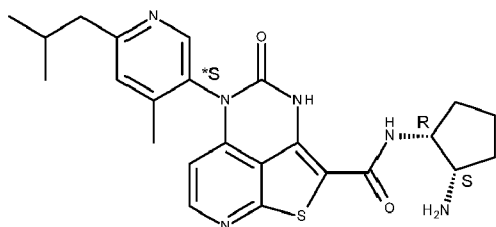
Exemplul 353: 5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

- 30 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *tert*-butil *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamate, și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină în Etapa A, și utilizând propanoat de propanoil și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* găsită, 557,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,52 - 8,01 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m,

3H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,32 - 4,02 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 1,01 (m, 7H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplul 354: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

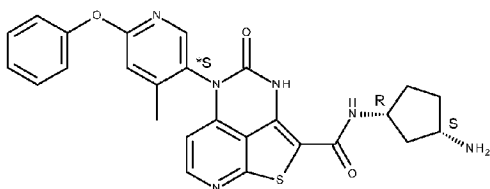
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 18, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{28}N_6O_2S$, 464,6; m/z găsită, 465,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,36 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,29 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,92 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,66 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 6H), 2,72 (dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz, 2H), 2,22 - 2,07 (m, 4H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,74 (ddd, $J = 11,0, 7,8, 5,5$ Hz, 1H), 1,64 (tt, $J = 11,3, 8,1$ Hz, 1H), 1,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 6H).

15

Exemplul 355: *N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



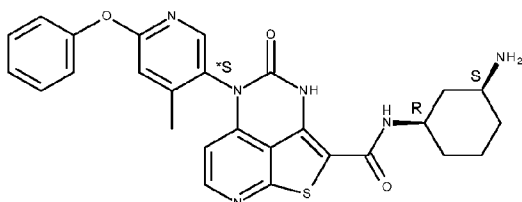
20

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* *N*-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z găsită, 501,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,60 (dt, $J = 9,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,75 (tt, $J = 5,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 5H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,59 (dp, $J = 13,6, 2,2$ Hz, 2H).

25

Exemplul 356: *N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*)S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

30

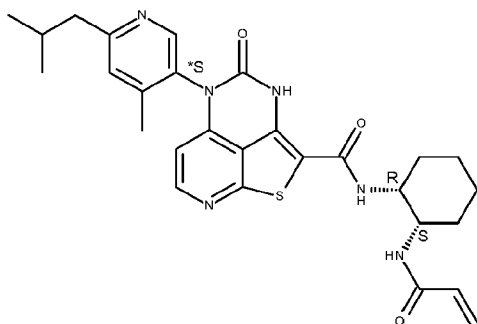


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapele A-B, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* *N*-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z găsită, 515,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,35 (dd, $J = 5,4, 1,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,60 (dt, $J = 9,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,75 (tt, $J = 5,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 5H), 2,11 - 1,86 (m, 4H), 1,88 (ddd, $J = 12,6, 6,3, 2,9$ Hz, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 3H).

35

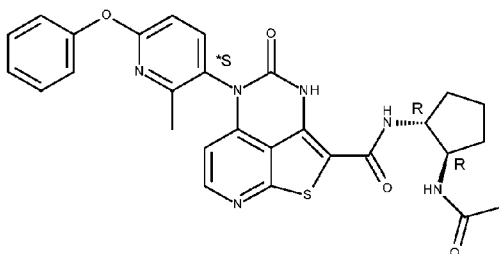
40

Exemplul 357: *N-((1R,2S)-2-Acridamidociclohexil)-5-(*)S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



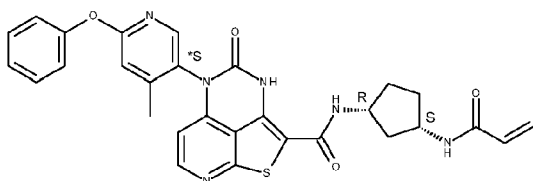
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337 utilizând *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)-5-(**S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 335). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{32}N_6O_3S$, 532,7; m/z găsită, 533,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,45 - 6,37 (m, 2H), 6,21 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 3H), 1,58 (td, $J = 30,3, 28,1, 18,1$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 0,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Exemplul 358: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



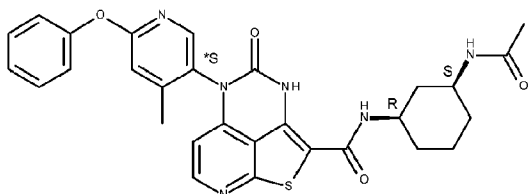
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 301, produs în etapa A) și înlocuind anhidrida acetică și diizopropiletilamina cu clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z găsită, 543,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,42 - 8,31 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,24 - 3,92 (m, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (tdd, $J = 9,2, 6,3, 4,7$ Hz, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 2H).

Exemplul 359: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



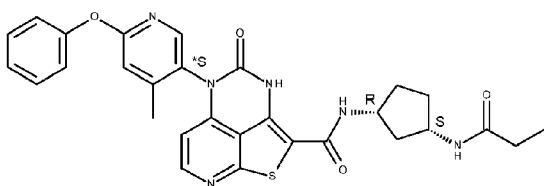
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337, utilizând *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 355). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,00 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,32 - 7,14 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 17,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 16,9, 10,2$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,63 (dd, $J = 10,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,39 (tq, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,44 (dt, $J = 14,2, 8,6$ Hz, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 9H), 1,17 (dd, $J = 10,1, 6,9$ Hz, 1H).

Exemplul 360: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclohexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



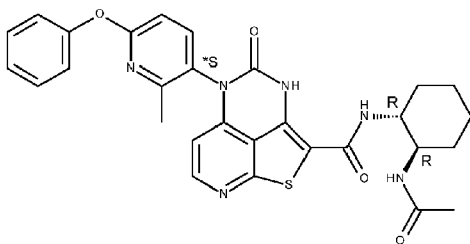
- Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, etapa B, utilizând *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 356) și substituind anhidrida acetică și diizopropiletilamina cu clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; *m/z* găsită, 557,00 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,62 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,88 (dtd, $J = 12,4, 8,5, 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 2,35 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 5H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,47 (ddd, $J = 14,1, 10,3, 4,1$ Hz, 1H).

Exemplul 361: 5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



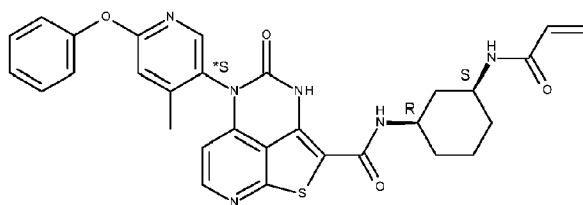
- Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 35, utilizând *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 355), și substituind diizopropiletilamina cu trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; *m/z* găsită, 557,00 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,37 (tt, $J = 7,7, 2,9$ Hz, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Exemplul 362: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



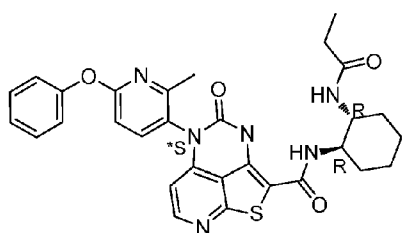
- Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 350), substituind anhidrida acetică și diizopropiletilamina cu clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; *m/z* găsită, 557,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 5H).

Exemplul 363: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



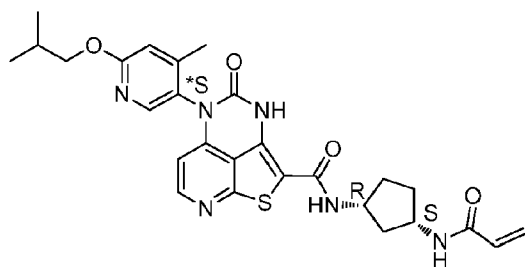
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 337, utilizând *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 356). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; *m/z* găsită, 569,00 [*M*+*H*]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,54 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,27 (dd, *J* = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 6,12 - 6,01 (m, 2H), 5,80 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,63 (dd, *J* = 10,2, 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,06 (q, *J* = 8,7, 5,5 Hz, 3H), 1,86 (dt, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 1,51 (qt, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 1,29 - 1,07 (m, 4H).

Exemplul 364: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 35, utilizând *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 350: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; *m/z* găsită, 571,0 [*M*+*H*]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,57 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,36 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 3H), 6,81 (dd, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,89 - 3,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 3H), 1,45 - 1,32 (m, 4H), 1,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 365: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



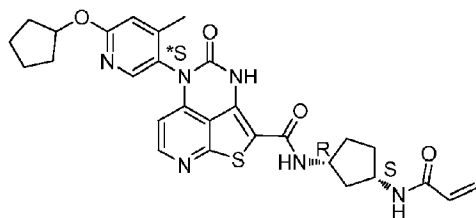
Etapa A. *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 33, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terț*-butil ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbammat (cu o deprotezare TFA/DCM).

Etapa B. *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă, anhidridă acrilică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; *m/z* găsită, 535,0 [*M*+*H*]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,63 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 6,39 (dd, *J* = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 16,9, 10,3

Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,40 (ddt, $J = 11,5, 7,7, 3,6$ Hz, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 3H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,16 - 1,82 (m, 9H), 1,03 (dd, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 6H).

Exemplul 366: *N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

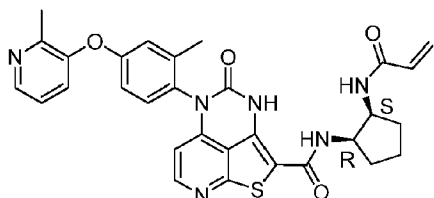
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 394), și anhidridă acrilică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z găsită, 547,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 16,9, 10,3$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,64 (dd, $J = 10,2, 1,5$ Hz, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 1H), 2,44 (s, 0H), 2,13 (s, 3H), 2,54 - 2,37 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 5H), 1,64 (dq, $J = 7,0, 2,7, 2,2$ Hz, 4H).

Exemplul 367: *N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

20



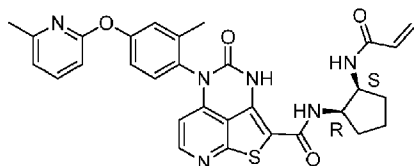
Etapa A. 2-Metil-3-(3-metil-4-nitrofenoxi)piridină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapa A, utilizând 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen și 2-metilpiridin-3-ol.

Etapa B. Acid 5-(2-Metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele B-C, utilizând 2-metil-3-(3-metil-4-nitrofenoxi)piridină în Etapa B.

Etapa C: *N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrlamidă* (Intermediarul 36), fără deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z găsită, 569,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,28 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,32-6,16 (m, 2H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 3H).

Exemplul 368: *N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

40

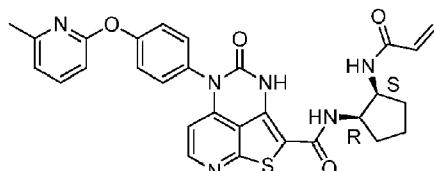


Etapa A. 2-Metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)anilină. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapa A, utilizând 4-amino-3-metilfenol și 2-fluoro-6-metilpiridină.

Etapa B. Acid 5-(2-Metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizând 2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)anilină în Etapa C.

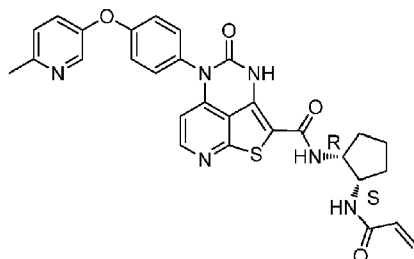
Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A utilizând acid 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediar 36), fără deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; *m/z* găsită, 569,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,24 (m, 1H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,34-6,15 (m, 2H), 6,14-6,05 (m, 1H), 5,66-5,55 (m, 1H), 4,48-4,34 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 5H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 3H).

Exemplul 369: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi) fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



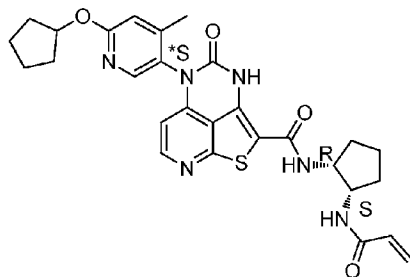
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 368, utilizând 4-aminofenol și 2-fluoro-6-metilpiridina din Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* găsită, 555,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,98 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,30-6,15 (m, 1H), 6,11-5,96 (m, 2H), 5,62-5,47 (m, 1H), 4,42-4,14 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H).

Exemplul 370: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi) fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 32) și *terț*-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbammat în Etapa A, și utilizând anhidridă acrilică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* găsită, 555,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,24 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,31-6,12 (m, 3H), 5,68-5,53 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 3H).

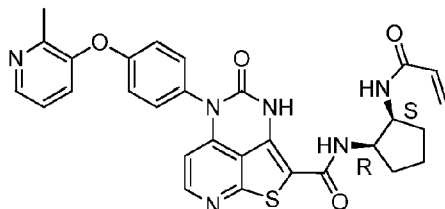
Exemplul 371: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 374) și anhidridă acrilică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru

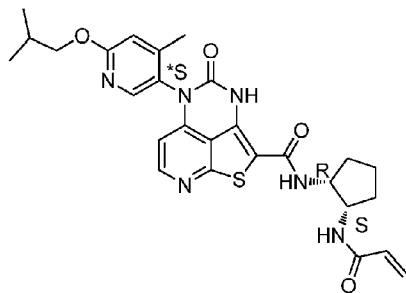
$C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z găsită, 547,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,16 (dd, $J = 16,9, 10,1$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,41 (dq, $J = 6,5, 3,4, 3,0$ Hz, 1H), 4,38 (dq, $J = 19,3, 6,8$ Hz, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 4H), 1,98 (dq, $J = 15,8, 7,9, 7,2$ Hz, 2H), 1,92 - 1,65 (m, 10H).

Exemplul 372: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi) fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 368, utilizând 4-fluoronitrobenzen și 2-metilpiridin-3-ol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33-8,22 (m, 2H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,32-6,13 (m, 3H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,14-2,01 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 3H).

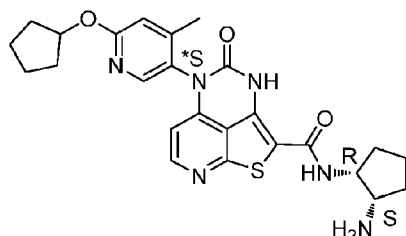
Exemplul 373: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*)-(6-izobuton-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 33, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț*-butil ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamate.

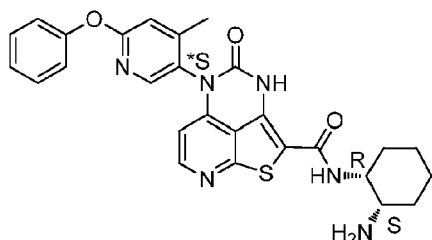
Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă, anhidridă acrilică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z găsită, 535,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 22,5, 5,8$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,33 (dd, $J = 17,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J = 16,9, 10,2$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,63 (dd, $J = 10,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,40 (hept, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,09 (dt, $J = 6,7, 3,7$ Hz, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 1H), 2,28 - 2,03 (m, 6H), 1,92 - 1,68 (m, 3H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplul 374: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



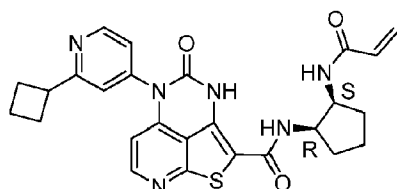
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 25, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamatul în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{28}N_6O_3S$, 492,6; m/z găsită, 493,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,42 (tt, $J = 6,2, 2,9$ Hz, 1H), 4,15 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,48 - 3,26 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,91 - 1,74 (m, 4H), 1,72 - 1,46 (m, 4H).

Exemplul 375: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și ester *terț-butilic* al acidului (1*S*,2*R*)-(2-aminociclohexil)carbamic, și diizopropiletilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z găsită, 515,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,01 (m, 4H), 6,49 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,54 (m, 8H).

Exemplul 376: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

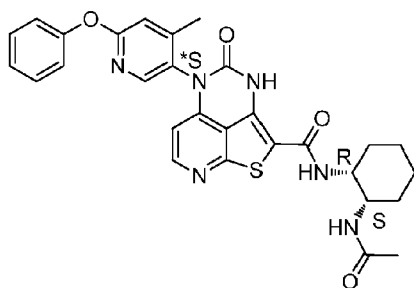


Etapa A. 2-Ciclobutilpiridin-4-amină. La o soluție de 2-bromopiridin-4-amină (17,3 g, 100 mmol) și $Pd(dppf)Cl_2$ (4,08 g, 5 mmol) în THF (600 mL), s-a adăugat prin seringă bromură de ciclobutilzinc(II) (200 mL, 100 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu bicarbonat de sodiu apos saturat (300mL), apoi extras cu EtOAc (2X300mL). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4) și concentrate la presiune redusă. Purificarea (FCC, SiO_2 , PE/EA) a dat compusul din titlu ca ulei maro (4,4 g, 30%).

Etapa B. Acid 5-(2-Ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-G, utilizând 2-ciclobutilpiridin-4-amină.

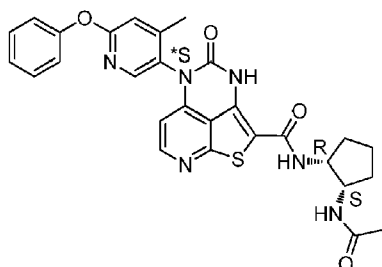
Etapa C. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 36), fără etapa de deprotecare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{26}N_6O_3S$, 502,6; m/z găsită, 503,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,70 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 6,33-6,15 (m, 3H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,50-4,33 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 4H), 2,17-1,99 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,81-1,57 (m, 3H).

Exemplul 377: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



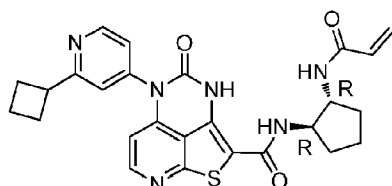
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și esterul terț-butilic al acidului (1S,2R)-(2-aminociclohexil)carbamic și diizopropiletilamină în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,11 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,29 - 6,00 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,11 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,82 - 1,45 (m, 8H).

Exemplul 378: *N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



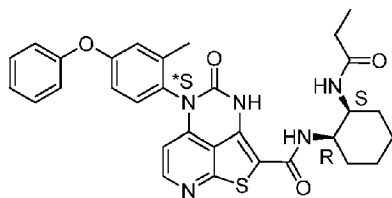
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamat și diizopropiletilamină în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z găsită, 543,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,20 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 4H).

Exemplul 379: *N-((1R,2R)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 376, produs în etapa B) și *N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă* (Exemplul 382, produs în etapa A), fără etapa de deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₆N₆O₃S, 502,6; m/z găsită, 503,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 6,24-6,10 (m, 3H), 5,61-5,54 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 2H), 3,84-3,69 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H).

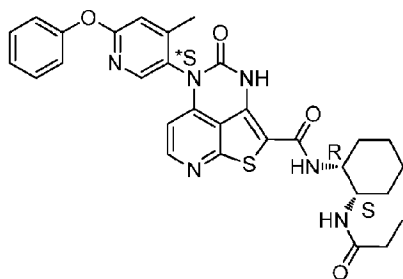
Exemplul 380: *5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Etapa A. N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,2R)-2-aminociclohexil)carbamate.

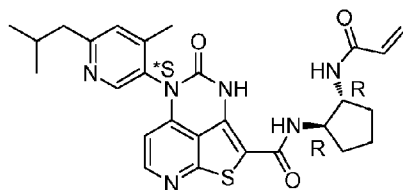
Etapa B. 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat în mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând anhidridă propionică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z găsită, 570,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23 - 6,96 (m, 5H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 2,38 - 2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,83 - 1,49 (m, 8H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplul 381: 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



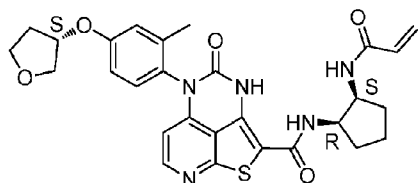
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,2R)-2-aminociclohexil)carbamate și diizopropiletilamină în Etapa A, și utilizând anhidridă propionică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,0 $[M+H]^+$.

Exemplul 382: N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



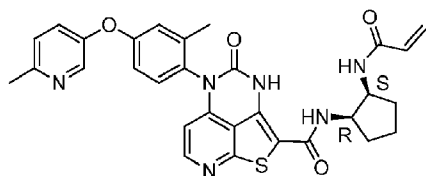
Etapa A. N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 36, utilizând *terț-butil* ((1R,2R)-2-aminociclopentil)carbamate.

Etapa B. N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 18, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă, fără etapa de deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{30}N_6O_3S$, 518,6; m/z găsită, 519 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,39 (s, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,27-6,16 (m, 2H), 6,03-5,97 (m, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 3H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Exemplul 383: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

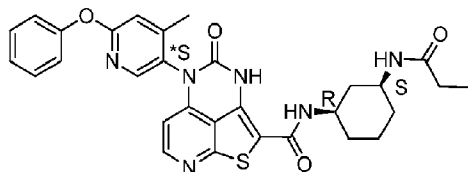
5 Etapa A. (S)-5-(2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-acid carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 7, utilizând 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen și (*S*)-tetrahidrofuran-3-ol în Etapa A.

10 Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 36) și acid (S)-5-(2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic, fără etapa de deproteje cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₉N₅O₅S, 547,6; *m/z* găsită, 548,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 6,34-6,16 (m, 2H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 6H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 3H).

Exemplul 384: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

20 Etapa A. Acid 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 7, utilizând 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen și 6-metilpiridin-3-ol în Etapa A.

25 Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 36) și acid 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic, fără etapa de deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; *m/z* găsită, 569,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ și CD₃OD): δ 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,26-6,05 (m, 2H), 5,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,56-5,48 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).

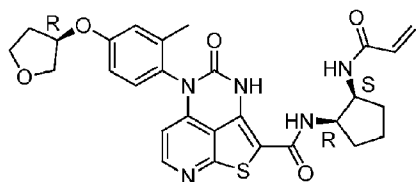
Exemplul 385: 5-(*S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

40 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț*-butil ((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)carbammat în Etapa A, și utilizând anhidridă propionică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* găsită, 571 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD:DMSO-*d*₆ = 2:1): δ 8,30-8,24 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,21-7,09 (m, 3H), 7,02-6,98 (m, 1H),

6,07-6,01 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,83-1,71 (m, 3H), 1,39-1,19 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 1H), 1,01-0,97 (m, 3H).

Exemplul 386: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

5



Etapa A. Acid (R)-5-(2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 7, utilizând 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen și (R)-tetrahidrofuran-3-ol în Etapa A.

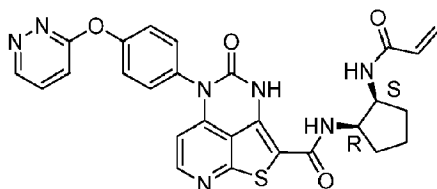
10

Etapa B. *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă* (Intermediarul 36) și acid (R)-5-(2-metil-4-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z găsită, 548,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,36-6,14 (m, 2H), 6,06-5,93 (m, 1H), 5,71-5,57 (m, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,05 - 3,79 (m, 4H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 6H), 1,9-1,86 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 3H).

15

Exemplul 387: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

20



Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 3,6-dicloropiridazină, 4-nitrofenol în Etapa A, (fără Cu).

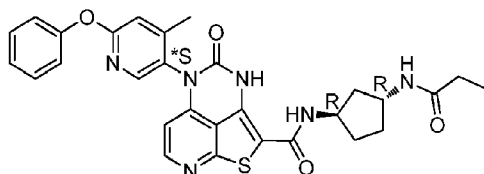
25

Etapa B. *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă* (Intermediarul 36) și acid 4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic, fără deprotejarea cu HC/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,01 (s, 1H), 9,06-9,01 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,74-7,68 (br, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,27-6,17 (m, 1H), 6,10-6,02 (m, 2H), 5,57-5,51 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H).

30

Exemplul 388: *5-(*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

35



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil* ((1R,3R)-3-aminociclopentil)carbamate în Etapa A, și utilizând anhidridă propionică în loc clorură de prop-2-enol în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,12

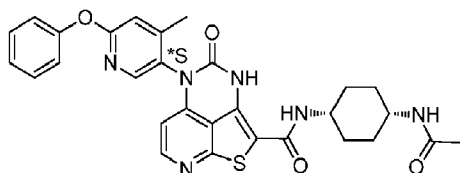
40

45

(d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,54- 4,39 (m, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 7H), 2,06-1,84 (m, 2H), 1,73-1,41 (m, 2H), 1,19-1,02 (m, 3H).

Exemplul 389: *N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

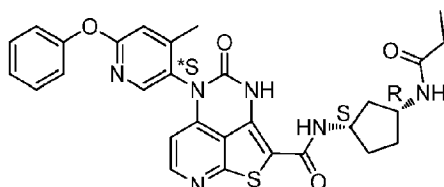
5



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil ((1S,4S)-4-aminociclohexil)carbamate în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,11-3,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 8H).

15

Exemplul 390: *5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

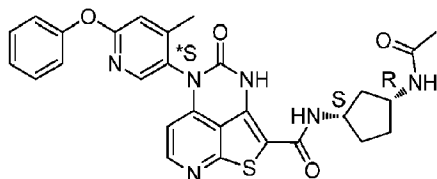


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil ((1R,3S)-3-aminociclopentil)carbamate în Etapa A, și utilizând anhidridă propionică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 5H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

25

Exemplul 391: *N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

30

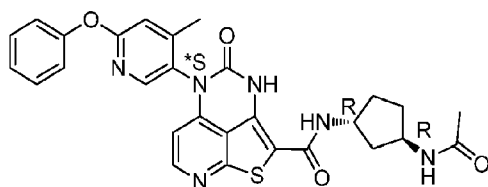


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și terț-butil ((1R,3S)-3-aminociclopentil)carbamate în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z găsită, 543,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 1H).

35

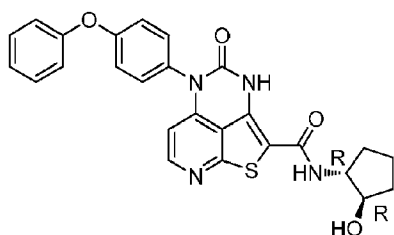
40

Exemplul 392: *N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



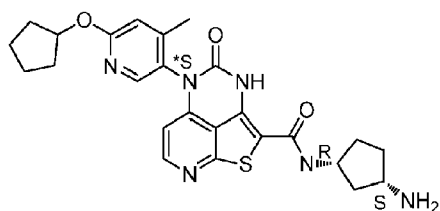
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1R,3R)-3-aminociclopentil)carbamat în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,61; m/z găsită, 543,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,31 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 5H), 2,01-1,84 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H).

Exemplul 393: N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



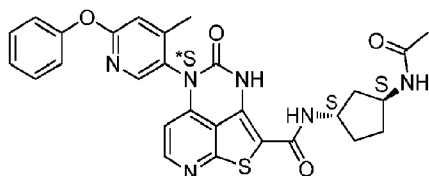
La o fiolă de scintilație uscată sub Ar conținând o bară de agitare s-au adăugat (1R,2R)-*trans*-2-aminociclopentanol clorhidrat (1,5 mmol), și diizopropiletilamină (0,525 mL, 3,00 mmol) în THF (4 mL). La această soluție de reacție s-a adăugat încet cu seringă clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) la temperatura camerei. Reacția a fost monitorizată prin LCMS și când a ajuns la terminare, reacția a fost concentrată la sec, reziduul dizolvat în DMF, și a fost purificat prin HPLC de bază cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (91,4 mg, randament 18,8%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,6; m/z găsită, 487,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,03 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,72 - 1,54 (m, 2H).

Exemplul 394: N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă



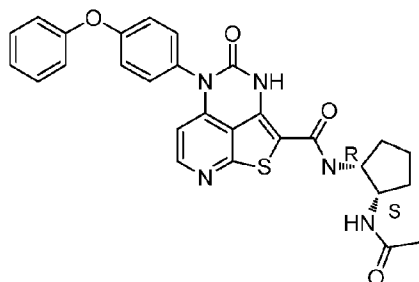
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 25, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,3R)-3-aminociclopentil)carbamat în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{25}H_{28}N_6O_3S$, 492,6; m/z găsită, 493,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,72 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,41 (td, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,59 (tdd, $J = 9,1, 6,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,73 (tt, $J = 5,5, 2,5$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 6,2$ Hz, 4H), 3,37 - 3,29 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,90 - 1,74 (m, 3H), 1,70 - 1,54 (m, 3H).

Exemplul 395: N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbamate în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z găsită, 543 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,41-8,28 (m, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,19-6,09 (m, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 5H), 2,01-1,85 (m, 5H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H).

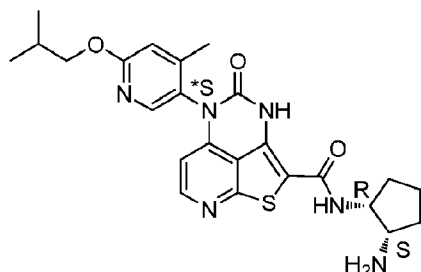
Exemplul 396: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o fiolă de scintilație uscată sub Ar conținând o bară de agitare s-au adăugat *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamate (301 mg, 1,50 mmol), și diizopropiletilamină (0,525 mL, 3,00 mmol) în THF (4 mL). La această soluție de reacție s-a adăugat încet cu seringă clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) la temperatura camerei. Reacția a fost monitorizată prin LCMS și când a ajuns la terminare, reacția a fost concentrată la sec, reziduul dizolvat în DMF, și a fost purificat prin HPLC de bază cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (142,3 mg, randament 29,31%).

Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă, anhidridă acetică și diizopropiletilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₅O₄S, 527,6; m/z găsită, 528,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,01 (m, 6H), 6,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,23 - 6,07 (m, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94 - 1,71 (m, 4H).

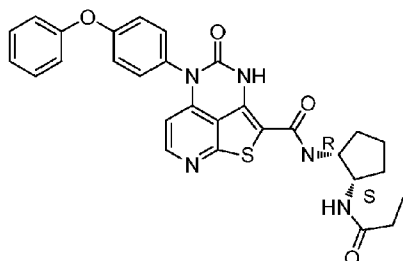
Exemplul 397: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 33, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamate (cu o deprotezare cu TFA/DCM). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₂₈N₆O₃S, 480,6; m/z găsită, 481,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, *J* = 5,4

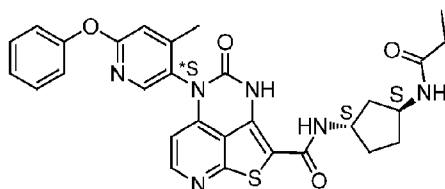
Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,20 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 3H), 2,19 - 2,01 (m, 5H), 1,84 (dddd, $J = 13,2, 8,8, 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,74 - 1,50 (m, 4H), 1,03 (dd, $J = 6,7, 1,7$ Hz, 6H).

5 **Exemplul 398: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



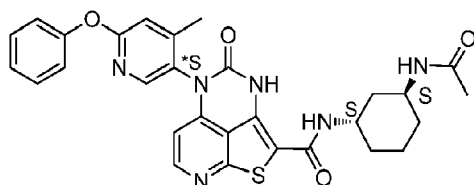
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 396, produs în etapa A), anhidridă propionică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,62; m/z găsită, 542,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,48 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 5H), 6,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,41 - 4,10 (m, 2H), 2,36 - 2,20 (m, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 5H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

15 **Exemplul 399: 5-(*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



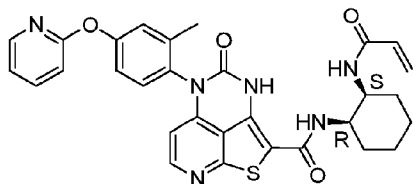
20 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil* ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamat în Etapa A, și utilizând anhidridă propionică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 7H), 2,05-1,83 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 3H).

25 **Exemplul 400: N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



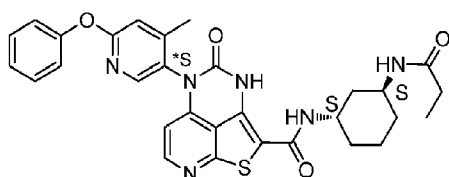
35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *terț-butil* ((1S,3S)-3-aminociclohexil)carbamat în loc de *terț-butil* ((1S,4S)-4-aminociclohexil)carbamat în Etapa A, și utilizând anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 6H).

40 **Exemplul 401: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



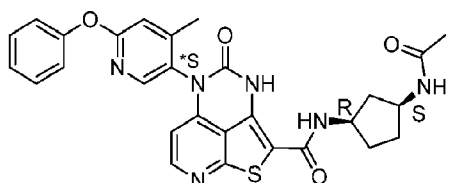
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 220, produs în etapa A) și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă (Intermediarul 40), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; *m/z* găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,26 (m, 1H), 8,19-8,10 (m, 1H), 7,92-7,80 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,30-6,17 (m, 2H), 5,70-5,59 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,83-1,60 (m, 6H), 1,58-1,45 (m, 2H).

Exemplul 402: 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*S*)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



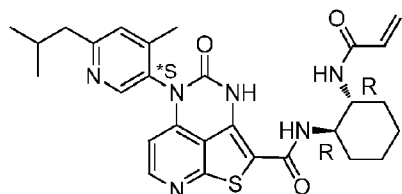
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț*-butil ((1*S*,3*S*)-3-aminociclohexil)carbamate în Etapa A, și utilizând anhidridă propionică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* găsită, 571,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,22-4,05 (m, 2H), 2,27-2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 6H), 1,15-1,08 (m, 3H).

Exemplul 403: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



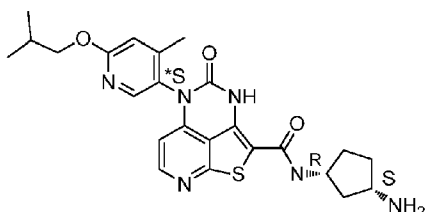
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț*-butil ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamatul din Etapa A, și utilizând anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; *m/z* găsită, 542,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ și CD₃OD): δ 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,18 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 1H).

Exemplul 404: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acridamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



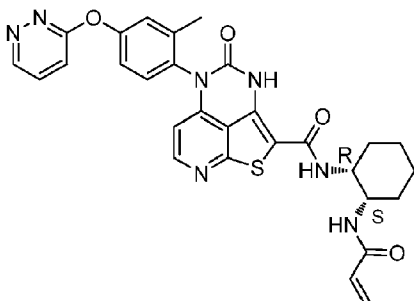
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 18, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă (Intermediarul 41), fără deprotejarea cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₃₂N₆O₃S, 532,7; m/z găsită, 533,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,24-6,09 (m, 2H), 6,04-5,93 (m, 1H), 5,66-5,48 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,12-1,94 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 4H), 0,96 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).

Exemplul 405: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



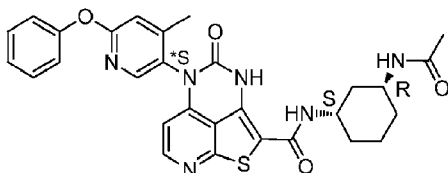
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 33, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț*-butil ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₄H₂₈N₆O₃S, 480,6; m/z găsită, 481,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,09 (qd, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 2H), 3,74 (tt, *J* = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,17 - 1,87 (m, 8H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,03 (dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 6H).

Exemplul 406: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 305, produs în etapa A) și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă (Intermediarul 40), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z găsită, 570,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,96-8,92 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), 6,31-6,22 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 3H), 1,83-1,48 (m, 8H).

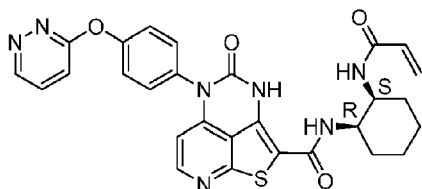
Exemplul 407: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil)acetamidă, fără deprotejarea cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz,

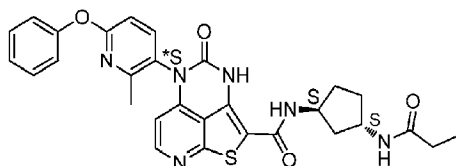
CD₃OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 6H), 1,47-1,25 (m, 3H), 1,20-1,09 (m, 1H).

5 **Exemplul 408:** *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi) fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



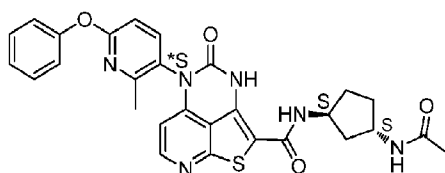
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 387, produs în etapa A) și *N-((1S,2R)-2-aminociclohexil)acrilamidă* (Intermediarul 40), fără deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,99-8,94 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,46-7,42 (m, 2H), 6,47-6,37 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 2H), 5,70-5,62 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 4H).

15 **Exemplul 409:** *5-(*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29) și *tert-butil ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamate* și diizopropiletilamină în Etapa A, și anhidridă propionică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 11,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 11,49 - 11,32 (m, 2H), 11,29 - 11,09 (m, 3H), 10,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 10,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,54 - 8,34 (m, 1H), 8,34 - 8,18 (m, 1H), 6,20 (s, 3H), 6,20 - 6,08 (m, 4H), 5,94 - 5,80 (m, 2H), 5,73 - 5,41 (m, 2H), 5,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

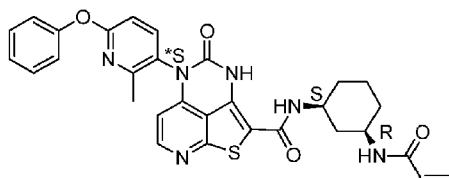
25 **Exemplul 410:** *N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând *N-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 415) și anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z găsită, 543,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,20 - 6,08 (m, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 4,35 - 4,11 (m, 2H), 2,38 - 1,43 (m, 12H).

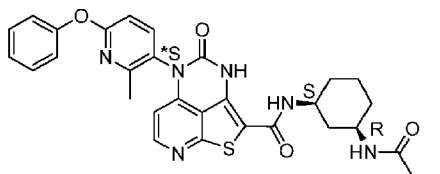
35 **Exemplul 411:** *N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

40



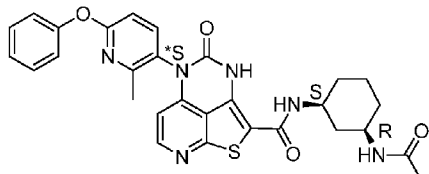
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 414), anhidridă acrilică și diizopropiletilamină, în loc de clorură de prop-2-enoil și trimetilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,14 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,08 (m, 3H), 5,64 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,81 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,54 - 1,14 (m, 4H).

Exemplul 412: 5-(**S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



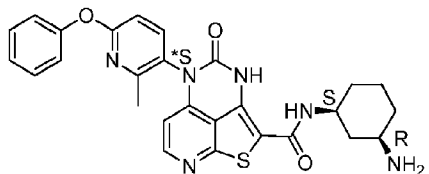
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 414), anhidridă propionică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z găsită, 571,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,12 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,03 - 3,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplul 413: N-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



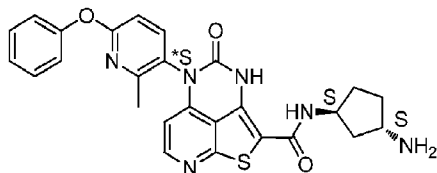
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând N-((1*S*,3*R*)-3-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 414), anhidridă acetică și diizopropiletilamină în loc de clorură de prop-2-enoil și trietilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,13 (m, 3H), 7,00 - 6,76 (m, 1H), 6,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 1H).

Exemplul 414: N-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



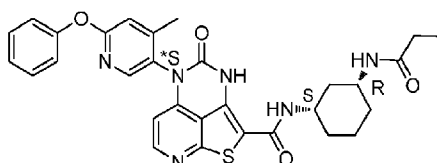
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului **S*) și *terf*-butil ((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil)carbammat, și diizopropiletilamină. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; m/z găsită, 515,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,57 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 - 6,45 (m, 1H), 4,13 - 3,49 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 4H), 2,16 - 1,93 (m, 3H), 1,64 - 1,13 (m, 4H).

Exemplul 415: N-((1*S*,3*S*)-3-Aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



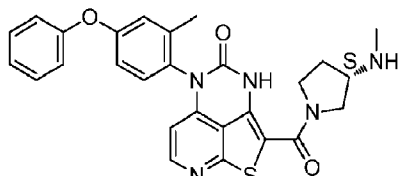
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 29, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și utilizând *terț-butil* ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z găsită, 501,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 3H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H).

Exemplul 416: 5-(*S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclohexil)propionamidă în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,30 (m, 1H), 8,10-8,07 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,15-6,11 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 3H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 3H).

Exemplul 417: (*S*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirolidin-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă.



Etapa A: (*R*)-2-(3-Hidroxipirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (3*R*)-pirolidin-3-ol, fără deprotejare cu HCl/MeOH.

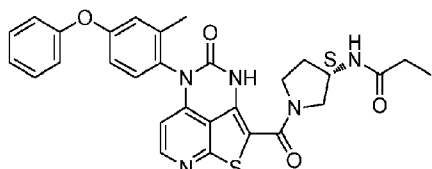
Etapa B: (*R*)-1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il 4-metilbenzensulfonat. La un balon cu fund rotund s-au adăugat secvențial (*R*)-2-(3-hidroxipirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă (152 mg, 0,312 mmol), diizopropiletilamină (80 mg, 0,62 mmol), DCM (10 mL), și clorură de 4-metilbenzensulfonil (77 mg, 0,41 mmol) și s-au agitat la reflux timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat la sec și utilizat în etapa următoare fără purificare (203 mg).

Etapa C: (*S*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirolidin-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă. O soluție de (*R*)-1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il 4-metilbenzensulfonat (203 mg, 0,317 mmol) și metil amină (5 mL) s-a adăugat la un tub etanșat și s-a agitat la 80°C timp de 15 ore. Amestecul a fost concentrat la sec și purificat prin cromatografie rapidă pe coloană, apoi prin prep-TLC pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (10 mg, randament 6,3%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H),

7,02-6,95 (m, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 4,10-3,87 (m, 3H), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,91 (m, 1H).

Exemplul 418: (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)propionamidă.

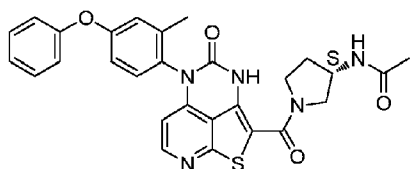
5



O soluție de (S)-2-(3-aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă (Exemplul 420, 150 mg, 0,31 mmol), acid propionic (46 mg, 0,62 mmol), HATU (153 mg, 0,402 mmol), și diizopropiletilamină (60 mg, 0,46 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost purificat prin HPLC pentru a da compusul din titlu ca solid galben deschis (75 mg, randament 44%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,6 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,00-3,53 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 3H), 2,13-2,09 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

15

Exemplul 419: (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acetamidă.

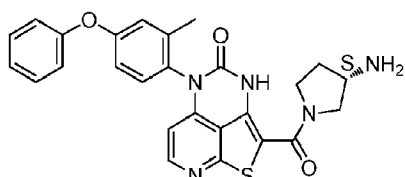


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(3S)-pirolidin-3-il]carbamate* în Etapa A, și clorură de acetil în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z găsită, 528,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,07-3,73 (m, 3H), 3,69-3,54 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).

25

Exemplul 420: (S)-2-(3-Aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă.

30

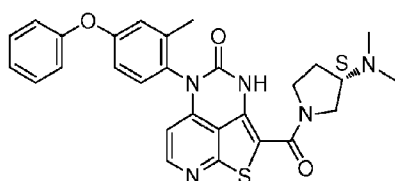


Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și *terț-butil N-[(3S)-pirolidin-3-il]carbamate*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z găsită, 486,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 3,98-3,63 (m, 4H), 3,59-3,44 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H).

35

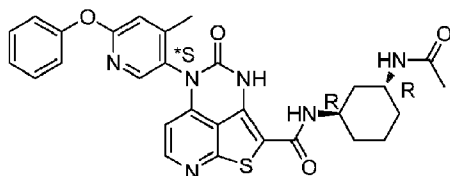
Exemplul 421: (S)-2-(3-(Dimetilamino)pirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă.

40



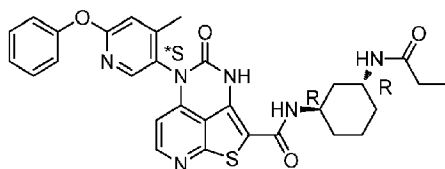
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și (3*S*)-*N,N*-dimetilpirolidin-3-amină, fără etapa de deprotecare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,32 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,82-3,67 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H).

Exemplul 422: *N-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



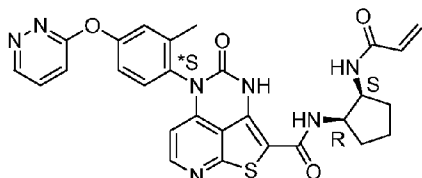
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil)carbamate în Etapa A, și anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,88-1,58 (m, 8H).

Exemplul 423: *5-(*)S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1*R*,3*R*)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



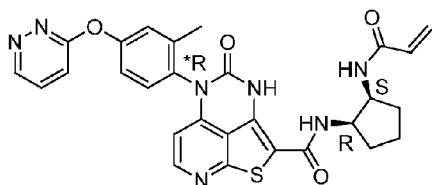
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*R*,3*R*)-3-aminociclohexil)carbamatul din Etapa A, și anhidridă propionică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z găsită, 571,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42-8,32 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,24-6,15 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 5H), 1,86-1,57 (m, 8H), 1,19-1,05 (m, 3H).

Exemplul 424: *N-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



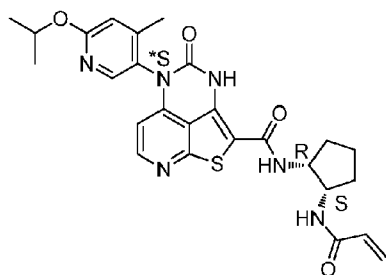
Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μm, 250 × 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei* (Exemplul 305) a dat compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,06 - 8,92 (m, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,77 - 6,60 (m, 1H), 6,48 - 6,26 (m, 2H), 6,26 - 5,94 (m, 2H), 5,87 - 5,57 (m, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 3H).

Exemplul 425: *N-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*)R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



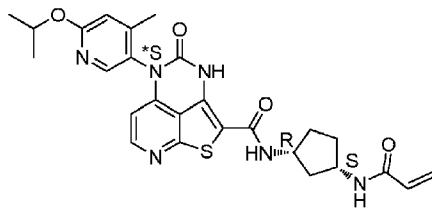
Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 305) a dat compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,50 (s, 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,45 - 8,27 (m, 1H), 7,66 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,80 - 6,63 (m, 1H), 6,50 - 6,33 (m, 1H), 6,33 - 5,95 (m, 3H), 5,84 - 5,56 (m, 1H), 4,50 - 4,19 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,04 - 1,83 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 4H).

Exemplul 426: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



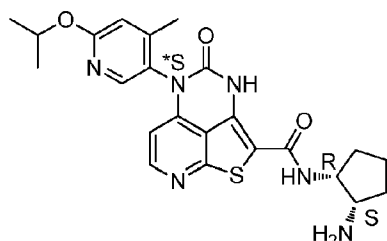
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând anhidridă acrilică și *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 428). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z găsită, 521,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,38 - 6,31 (m, 1H), 6,15 (dd, *J* = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,32 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,36 (tt, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 2H), 2,30 - 2,06 (m, 6H), 1,87 (qd, *J* = 8,4, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 1,73 (dtd, *J* = 19,7, 10,4, 9,1, 4,8 Hz, 3H), 1,37 (dd, *J* = 13,1, 6,1 Hz, 6H).

Exemplul 427: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



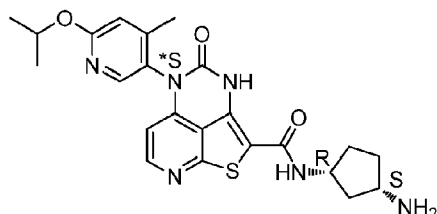
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizând anhidridă acrilică și *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(*)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 429). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z găsită, 521,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,39 (p, *J* = 5,4, 4,8 Hz, 1H), 4,14 (dq, *J* = 14,4, 6,9 Hz, 2H), 2,45 (dt, *J* = 14,4, 8,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,07 - 1,79 (m, 6H), 1,40 - 1,32 (m, 4H).

Exemplul 428: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



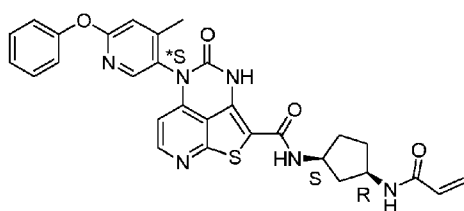
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 30, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamat în Etapa A, și depotejarea cu TFA/DCM în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{26}N_6O_3S$, 466,6; m/z găsită, 467,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,93 (d, $J = 16,3$ Hz, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,19 - 4,95 (m, 1H), 4,78 - 4,45 (m, 1H), 3,70 (q, $J = 6,7, 6,2$ Hz, 1H), 2,25 (d, $J = 28,5$ Hz, 4H), 2,16 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,70 (m, 3H), 1,53 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,27 (dd, $J = 27,9, 6,1$ Hz, 6H).

Exemplul 429: *N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



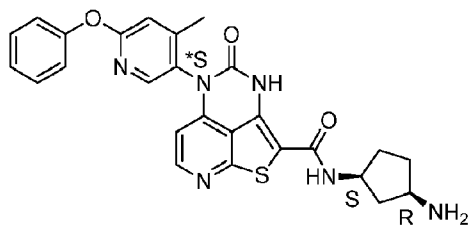
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 166, utilizând acid 5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 30, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1S,3R)-3-aminociclopentil)carbamat în Etapa A, și deprotejarea cu TFA/DCM în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{26}N_6O_3S$, 466,6; m/z găsită, 467,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 25,9$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 1H), 4,59 (dt, $J = 8,7, 6,3, 2,5$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,73 (tt, $J = 5,2, 2,2$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H), 2,12 - 1,87 (m, 4H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,37 (dd, $J = 10,5, 6,2$ Hz, 6H).

Exemplul 430: *N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și în Etapa A și anhidridă acrilică în loc de clorură de prop-2-enol în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,27-6,20 (m, 2H), 6,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 2,55 - 2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H).

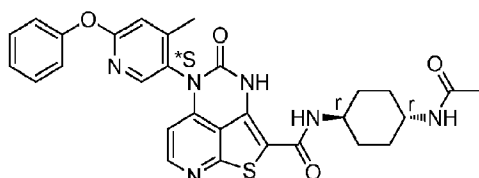
Exemplul 431: *N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid

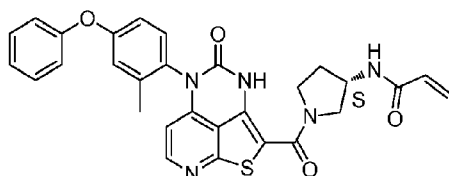
5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z găsită, 501,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 5,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H).

Exemplul 432: *N*-((1*r*,4*r*)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



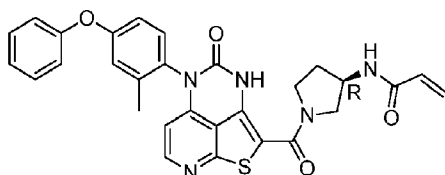
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 27, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)carbammat în Etapa A, și anhidridă acetică în loc de clorură de prop-2-enoil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H).

Exemplul 433: (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1 utilizând *terț-butil* (S)-pirolidin-3-ilcarbammat și acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z găsită, 540,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, un amestec de $DMSO-d_6$ și CD_3OD): δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,21-7,02 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,27-6,06 (m, 2H), 6,02-5,97 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H).

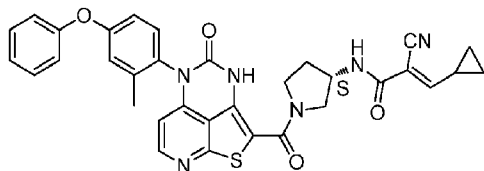
Exemplul 434: (R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând *terț-butil* (R)-pirolidin-3-ilcarbammat și acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru

$C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z găsită, 540,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, un amestec de DMSO- d_6 și CD_3OD): δ 8,37-8,32 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,27-6,08 (m, 2H), 6,02-5,98 (m, 1H), 5,64-5,57 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H).

Exemplul 435: (S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acilamidă.



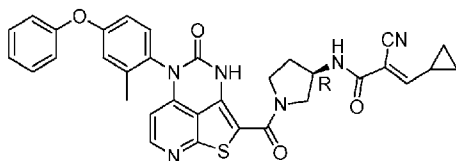
Etapa A: terț-butil (S)-(1-(5-(2-metil-4-fenonfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbopil)pirolidin-3-il)carbamă. Un amestec de acid 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, 500 mg, 1,2 mmol), terț-butil (S)-pirolidin-3-ilcarbamă (0,43 g, 2,4 mmol), HATU (0,59 g, 1,56 mmol), DIEA (0,23 g, 1,8 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul a fost stins cu apă, solidul a fost filtrat și uscat pentru a da compusul din titlu.

Etapa B: (S)-2-(3-Aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă.

S-a dizolvat terț-butil (S)-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)carbamă într-o soluție de 10 mL con HCl în MeOH (10mL), agitată la temperatura camerei timp de o oră. Amestecul a fost concentrat pentru a da compusul din titlu (0,29 g, randament 50%).

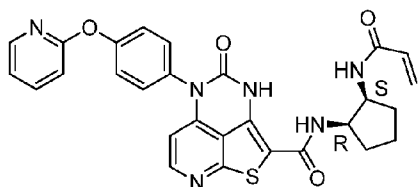
Etapa C: (S,E)-2-ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbopil)pirolidin-3-il)acrilamidă. Un amestec de (S)-2-(3-aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă (200 mg, 0,41 mmol), acid (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrilic (Intermediarul 44, 113 mg, 0,82 mmol), HATU (201 mg, 0,53 mmol), DIEA (132 mg, 1,03 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de două ore. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/apă) pentru a da compusul din titlu (85 mg, randament 34%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z găsită, 605,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, un amestec de DMSO- d_6 și CD_3OD) δ 8,34-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H).

Exemplul 436: (R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 435, utilizând terț-butil (R)-pirolidin-3-ilcarbamă în loc de terț-butil (S)-pirolidin-3-ilcarbamă în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z găsită, 605,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, un amestec de DMSO- d_6 și CD_3OD) δ 8,34-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,66-3,56 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 2H).

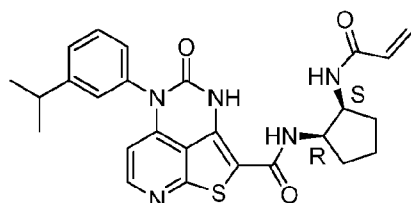
Exemplul 437: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)phepyl)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacengftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, Etapele A și C, utilizând 2-fluoropiridină și 4-aminofenol, din Etapa A, (fără Cu).

Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 36), fără etapa de deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; *m/z* găsită, 541,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,00 (s, 1H), 8,34-8,26 (m, 1H), 8,23-8,14 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 2H), 5,58-5,50 (m, 1H), 4,36-4,18 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 2H).

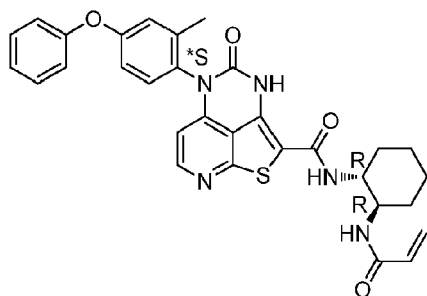
Exemplul 438: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-izopropilphepyl)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 5-(3-Izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele C-F, utilizand 3-izopropilanilină în Etapa C.

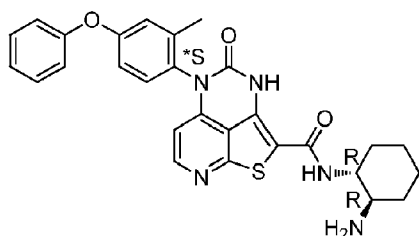
Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand acid 5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{27}N_5O_3S$, 489,6; *m/z* găsită, 490,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 2H), 6,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).

Exemplul 439: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa B, utilizand *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 440). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; *m/z* găsită, 568,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,22-6,15 (m, 2H), 6,05-6,01 (m, 1H), 5,62-5,54 (m, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 4H).

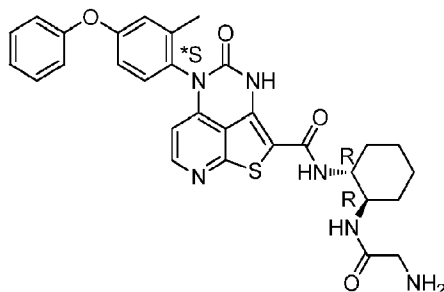
Exemplul 440: *N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



5 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1R,2R)-2-aminociclohexil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z găsită, 514,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,14 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 5H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 4H).

10 **Exemplul 441:** *N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

15

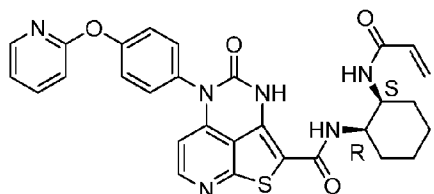


20 Etapa A: *terț-butil* (2-(((1R,2R)-2-(5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-2-oxoetil)carbammat. O soluție de *N-((1R,2R)-2-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 440, 65,0 mg, 0,127 mmol), acid 2-((*terț-butoxicarbonil*)amino)acetic (50 mg, 0,28 mmol), trietilamină (50 mg, 0,50 mmol), și HATU (95 mg, 0,25 mmol) în DMF (5 mL) a fost reacționată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu 10 mL de H_2O , extrasă cu DCM, uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (80 mg, randament 94%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{35}H_{38}N_6O_6S$, 670,78; m/z găsită, 671,2 $[M+H]^+$.

25 Etapa B: *N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. La o soluție de *terț-butil* (2-(((1R,2R)-2-(5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-2-oxoetil)carbammat (80 mg, 0,12 mmol) în MeOH (2,0 mL) s-a adăugat HCl (1,0 mL) și a fost reacționată la 60°C timp de 30 minute. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană și TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (51 mg) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31-8,26 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 4H).

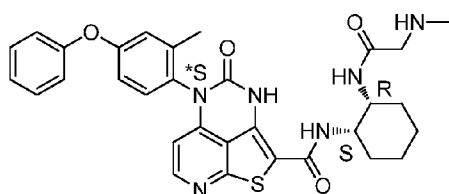
30 **Exemplul 442:** *N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

40



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 437, produs în etapa A) și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă (Intermediarul 40), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z găsită, 555,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,28 (m, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 2H), 5,69-5,63 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 6H), 1,60-1,48 (m, 2H).

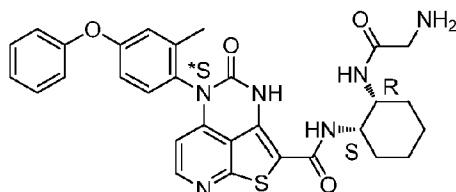
Exemplul 443: 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z găsită, 514,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97-1,74 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 2H).

Etapa B: 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (150 mg, 0,292 mmol) și Boc-sarcozină (207 mg, 0,438 mmol) în DMF anhidră (3 mL) s-au adăugat HATU (166 mg, 0,438 mmol) și DIPEA (76 mg, 0,58 mmol) și a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da 120 mg dintr-un solid galben. Solidul a fost dizolvat în MeOH (2 mL) și HCl concentrat (1 mL) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec și a fost purificată prin TLC preparativă (DCM/MeOH; 20/1) pentru a da compusul din titlu (51 mg, randament 30%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z găsită, 585,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 5H), 1,61-1,47 (m, 3H).

Exemplul 444: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

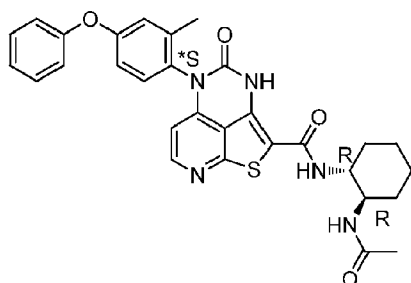


Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-

aminociclohexil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z găsită, 514,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97-1,74 (m, 6H), 1,66-1,53 (m, 2H).

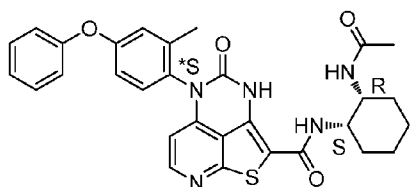
5 Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (150 mg, 0,292 mmol) și Boc-glicină (192 mg, 0,438 mmol) în DMF anhidră (3 mL) s-au adăugat HATU (166 mg, 0,438 mmol) și DIPEA (76 mg, 0,58 mmol) și a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da 130 mg dintr-un solid galben. Solidul a fost dizolvat în MeOH (2 mL) și HCl concentrat (1 mL) și a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec și a fost purificată prin TLC preparativă (DCM/MeOH; 20/1) pentru a da compusul din titlu (82 mg, randament 49%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z găsită, 571,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,87 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,87-1,64 (m, 5H), 1,64 - 1,42 (m, 3H).

15 Exemplul 445: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



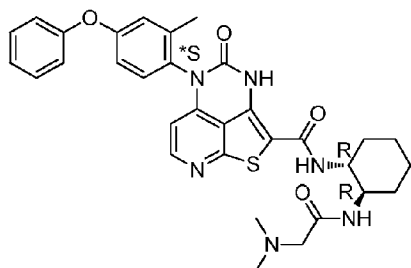
La o soluție de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 440, 120 mg, 0,234 mmol) în DCM (2 mL), s-au adăugat anhidridă acetică (24 mg, 0,23 mmol) și trietilamină (36 mg, 0,35 mmol) și a fost reacționată la temperatura camerei timp de 20 minute. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (100 mg, randament 77%) ca solid gri. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 4H).

30 Exemplul 446: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



35 Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *) și *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbammat în Etapa A, și clorură de acetyl în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,79-1,45 (m, 8H).

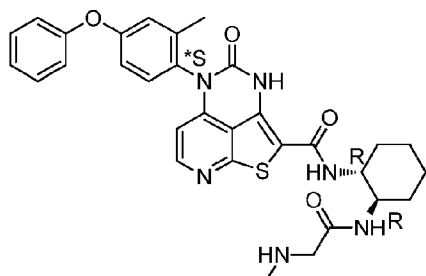
45 Exemplul 447: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 440) și acid 2-(dimetilamino)acetic, fără a fi necesară

5 etapa de deprotezare cu MeOH/HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; *m/z* găsită, 599,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,29 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,58-1,36 (m, 4H).

10 **Exemplul 448:** 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

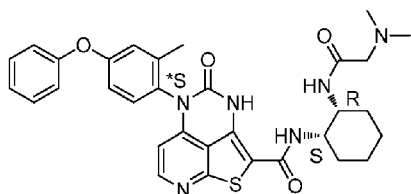


15 Etapa A: *tert*-butil metil(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-2-oxoetil)carbamate. O soluție de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 440, 120 mg, 0,234 mmol), acid 2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)acetic (65 mg, 0,34 mmol), trietilamină (50 mg, 0,50 mmol), și HATU (95 mg, 0,25 mmol) în DMF (5 mL) a fost reacționată la temperatura camerei timp de 2

20 ore. Reacția a fost stinsă cu H_2O (10 mL), extrasă cu DCM, uscată pe Na_2SO_4 anhidru, filtrată, și concentrată la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (120 mg, randament 75%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{36}H_{40}N_6O_6S$, 684,80; *m/z* găsită, 685,2 $[M+H]^+$.

25 Etapa B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *tert*-butil metil(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)amino)-2-oxoetil)carbamate (120 mg, 0,175 mmol) în HCl (1 mL) și MeOH (2 mL) a fost reacționată la 60°C timp de 30 minute. Reacția a fost concentrată la sec și reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană și TLC preparativă pentru a da compusul din titlu (95 mg, randament 93%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; *m/z* găsită, 585,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,05-7,99 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,47-1,25 (m, 4H).

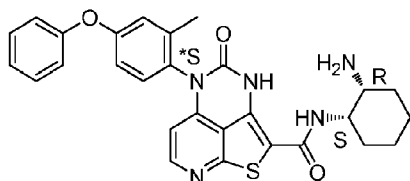
35 **Exemplul 449:** *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



40 Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un

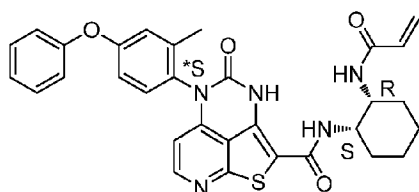
mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzand METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbammat in loc de *terț-butil* ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbammat in etapa G (1100 mg). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,68 (m, 6H), 1,60-1,43 (m, 2H).

- Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (80 mg, 0,16 mmol) și acid 2-(dimetilamino)acetic (60 mg, 0,23 mmol) in DMF anhidră (2 mL) s-au adăugat HATU (89 mg, 0,23 mmol) și DIPEA (40 mg, 0,31 mmol) și reacția a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (66 mg, randament 71%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₂H₃₄N₆O₄S, 598,7; m/z găsită, 599,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 5H), 1,60-1,47 (m, 3H).
- Exemplul 450:** *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



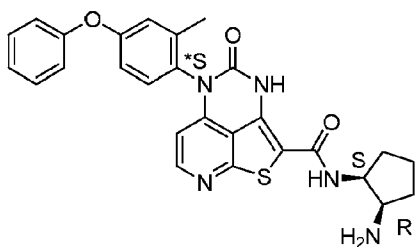
- Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(2-methyl-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z găsită, 514,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,90-1,68 (m, 6H), 1,60-1,43 (m, 2H).

Exemplul 451: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acridamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



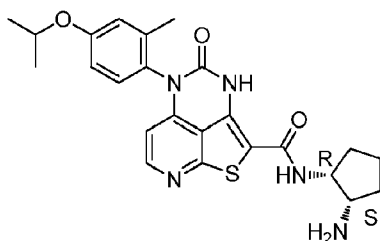
- Compusul din titlu a fost preparat intr-un mod analog cu Exemplul 1, utilizand acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)carbammat. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; m/z găsită, 568,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,47-6,34 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,69-5,60 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,84-1,47 (m, 8H).

- Exemplul 452:** *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



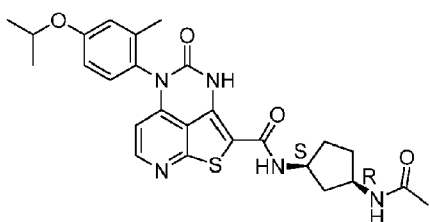
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1, incluzând METODA 1 DE SEPARARE CHIRALĂ până la obținerea atropizomerului *S) și *terț*-butil ((1R,2S)-2-aminociclopentil)carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 2H).

Exemplul 453: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și *terț*-butil ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamate. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z găsită, 466,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,06 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 2H), 5,89-5,79 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 5H), 1,97-1,81 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 6H).

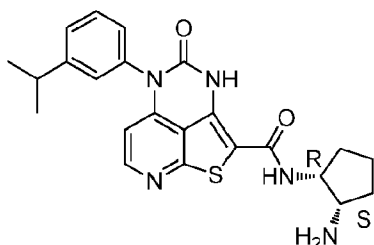
Exemplul 454: *N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și utilizând *terț*-butil ((1R,3S)-3-aminociclopentil)carbamate în Etapa A, și clorură de acetil în Etapa B. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{26}H_{29}N_5O_4S$, 507,6; m/z găsită, 508,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,88 (m, 5H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 6H).

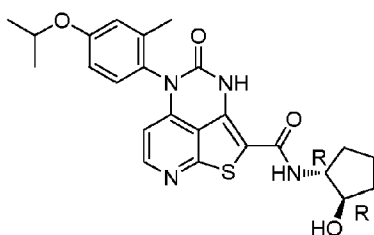
Exemplul 455: *N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

35



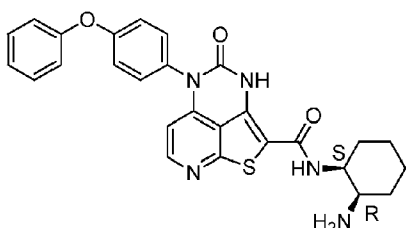
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Exemplul 428, produs în etapa A, și *terț-butil* ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamat. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{23}H_{25}N_5O_2S$, 435,17; m/z găsită, 436,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 6H).

Exemplul 456: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



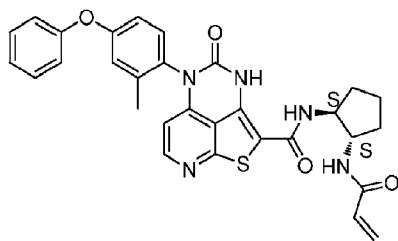
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 31) și (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol, fără deprotezare cu MeOH/HCl. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{24}H_{26}N_4O_4S$, 466,6; m/z găsită, 467,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,02 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 4H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 6H).

Exemplul 457: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



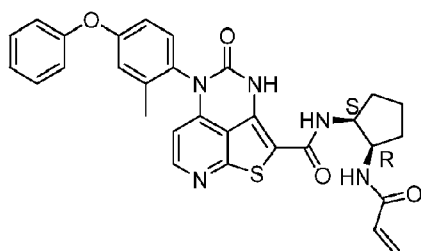
La o fiolă de scintilație uscată sub Ar s-au adăugat *terț-butil* (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexilcarbamat (191 mg, 0,891 mmol), THF (2,097 mL), și DIPEA (0,262 mL, 1,50 mmol). La această soluție s-a adăugat încet în picătură peste 10 min clorură de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil (Intermediarul 9, 13,11 mL, 0,04 M, 0,5240 mmol) și s-a agitat timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu apă, care a cauzat precipitarea la formă. Soluția a fost filtrată pentru a izola solidul și solidul a fost tratat cu DCM (5 mL) și HCl (5 mL, în eter, 2M). Reacția a fost încălzită la 60°C timp de 10 min, și apoi agitată la temperatura camerei peste noapte. Reacția a fost concentrată la sec și dizolvată în metanol și purificată prin HPLC Gilson cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (8,3 mg, randament 2,9%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z găsită, 500,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,02 (m, 5H), 6,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,53 (q, $J = 6,6, 5,4$ Hz, 1H), 2,01 - 1,41 (m, 8H).

Exemplul 458: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



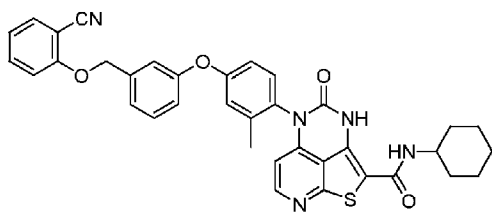
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și terț-butil ((1S,2S)-2-aminociclopentil)carbamate în etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, un amestec de DMSO- d_6 și CD_3OD): δ 8,26 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,93 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,56-5,44 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 2,10-1,86 (m, 5H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H).

Exemplul 459: N-((1S,2R)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



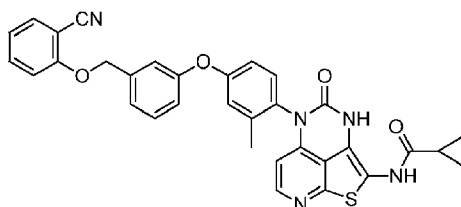
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și terț-butil ((1R,2S)-2-aminociclopentil)carbamate în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z găsită, 554,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,03 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 2H).

Exemplul 460: 5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La un amestec de ciclohexanamină (67 mg, 0,67 mmol) în 10 mL de THF uscat s-a adăugat 1M Me_3Al (2 mL, 2,0 mmol) la temperatura camerei și s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 minute, apoi s-a adăugat metil 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat (Intermediarul 43, 187 mg, 0,33 mmol) și s-a agitat sub N_2 la reflux timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugare de MeOH (3 mL), diluată cu CH_2Cl_2 , filtrată prin Celite®. Filtratul a fost condensat, purificat prin TLC preparativă (MeOH/DCM=1/50). (69 mg, randament 33%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{36}H_{31}N_5O_4S$, 629,7; m/z găsită, 630,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,31-8,20 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,37-1,23 (m, 5H).

Exemplul 461: N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-il)ciclopropancarboxamidă.



Etapa A: Acid 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic.

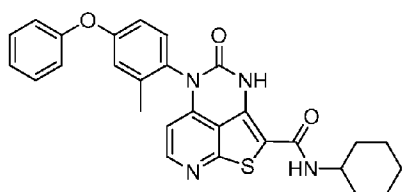
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediar 1, Etapa F, utilizând metil 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilat (Intermediarul 43).

Etapa B: tert-butil (5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-il)carbamate. La suspensia de acid 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (1,7 g, 3,1 mmol) în 60 ml de CH_2Cl_2 s-a adăugat clorură de oxalil și o picătură de DMF, apoi s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi s-a concentrat, s-a adăugat acetonă și s-a răcit la 0°C sub baie cu gheață, s-a adăugat o soluție de NaN_3 în apă și s-a agitat timp de 30 minute, s-a diluat în EtOAc, s-a spălat cu apă, saramură, s-a uscat și s-a concentrat. Reziduul a fost diluat în toluen și refluxat timp de o oră, apoi s-a adăugat n-BuOH și s-a refluxat timp de două ore, apoi s-a concentrat, și purificat prin cromatografie rapidă cu DCM/MeOH pentru a da un solid galben. (950 mg, randament 49%).

Etapa C: 2-((3-(4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidro-5H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-5-il)-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitril. O soluție de tert-butil (5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-il)carbamate (750 mg, 1,21 mmol) în 2,2,2-trifluoroetanol (50 mL) a fost încălzită la microunde la 120°C timp de o oră, apoi concentrată și purificată prin purificare prin cromatografie rapidă cu DCM/MeOH pentru a da un solid galben. (450 mg, randament 72%).

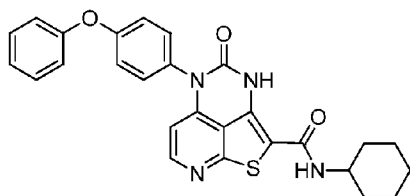
Etapa D: N-(5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-2-il)ciclopropancarboxamidă. La o soluție de 2-((3-(4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidro-5H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-5-il)-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitril (35,0 mg, 0,0673 mmol) și 4-metilmorfolină (6,8 mg, 0,0673 mmol) în CH_2Cl_2 (20 mL) s-a adăugat clorură de ciclopropancarboxil (7,0 mg, 0,0673 mmol). Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute, apoi concentrată și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/apă) pentru a da compusul din titlu (15 mg, randament 38%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{33}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 587,6; m/z găsită, 588,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H).

Exemplul 462: N-Ciclohexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



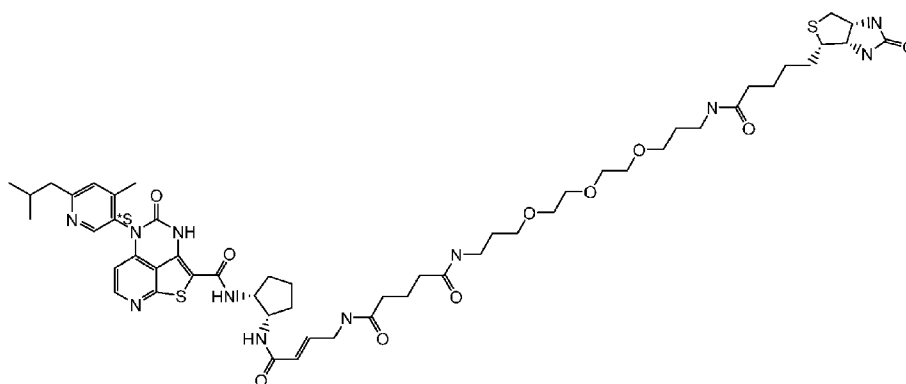
Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 1) și ciclohexanamină, fără deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 498,6; m/z găsită, 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,14 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 4H), 1,14-1,03 (m, 1H).

Exemplul 463: N-Ciclohexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



La suspensia de acid 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (Intermediarul 2, 109 mg, 0,27 mmol) în 10 mL de CH₂Cl₂ s-a adăugat clorură de oxalil (70 mg, 0,54 mmol) și o picătură de DMF, apoi s-a agitat la 40°C timp de 2 ore. După concentrație sub vid la sec, reziduul a fost dizolvat în 10 mL de CH₂Cl₂ și s-a adăugat o soluție de ciclohexanamină (55 mg, 0,54 mmol) în 5 mL de CH₂Cl₂, s-a agitat la temperatura camerei timp de 5 minute. Amestecul a fost concentrat și purificat prin ISCO utilizând MeOH/H₂O ca eluant pentru a da compusul din titlu ca solid galben. (46 mg, randament 35%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₄O₃S, 484,6; m/z găsită, 485,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 4H), 7,30-7,04 (m, 5H), 6,04 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 1,85-1,52 (m, 5H), 1,34-1,08 (m, 5H).

Exemplul 464: N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramidă.



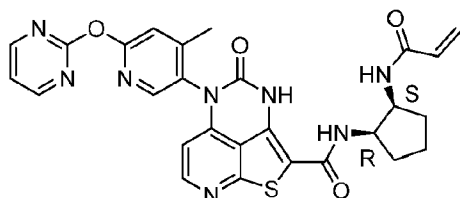
Etapă A: terț-butil ((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(*)S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate. Amestecul de acid (E)-4-((terț-butoxicarbonil)amino)but-2-enoic (Intermediarul 23, 333,5 mg, 1,657 mmol), N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 298, produs în etapa A, 700,0 mg, 1,507 mmol), HATU (744,6 mg, 1,959 mmol), trietilamină (456,5 mg, 4,52 mmol) în DMF (10,0 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 minute și TLC a prezentat completarea reacției. Amestecul a fost purificat prin cromatografie pe coloană eluând cu apă/metanol pentru a da compusul țintă ca solid galben deschis (500 mg, randament 60%).

Etapă B: N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(*)S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramidă. S-a dizolvat terț-butil ((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamate (500 mg, 0,772 mmol) în HCl 4 N în metanol (10,0 mL), apoi s-a agitat la temperatura camerei timp de o oră, s-a concentrat pentru a da produsul de-Boc. Amestecul de acid 5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosanoic (432,8 mg, 0,772 mmol), HATU (440,1 mg, 1,158 mmol), trietilamină (312,2 mg, 3,087 mmol) în DMF (5,0 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute pentru a da soluția de ester activat. Produsul de-Boc a fost dizolvat în DMF (5,0 mL), apoi la acesta s-a adăugat soluția de ester activat. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute și TLC a prezentat completarea reacției. Apoi, amestecul a fost purificat prin cromatografie pe coloană eluând cu apă/metanol pentru a da compusul țintă ca solid alb. (350 mg, 41,5% randament). MS (ESI): masă calc. pentru C₅₃H₇₅N₁₁O₁₀S₂, 1090,4; m/z găsită, 1090,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 3H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,53-3,47 (m, 4H), 3,27-3,15 (m, 5H),

2,94-2,87 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 3H), 2,25-2,16 (m, 9H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,96-1,83(m, 3H), 1,82-1,67 (m, 8H), 1,66-1,53 (m, 3H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,03-0,96 (m, 6H).

Exemplul 465: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

5



Etapa A. Acid 5-(4-Metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1 Etapele A, și C-F, utilizând amino-4-metilpiridin-2-ol și 2-cloropirimidină în

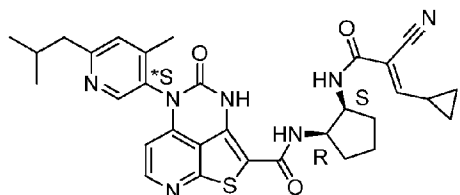
10

Etapa B: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă* (Intermediarul 36), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,73-8,66 (m, 2H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 6,34-6,17 (m, 3H), 5,67-5,58 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 3H).

15

Exemplul 466: *N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(*)S-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

20



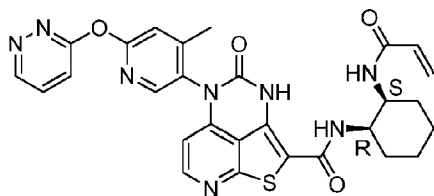
25

La o soluție de (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilacid acrilic (25 mg, 0,18 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol), și trietilamină (46 mg, 0,45 mmol) în DMF (1 mL) s-a adăugat o soluție de *N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-(*)S-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă* (Exemplul 298, produs în etapa A, 70 mg, 0,15 mmol) în DMF (1 mL) și s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Amestecul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană și apoi prin preparativă TLC (MeOH/DCM = 1/20) pentru a da compusul din titlu (31 mg, randament 34%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{31}H_{33}N_7O_3S$, 583,70; m/z găsită, 584,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,31-9,98 (br, 1H), 8,45-8,26 (m, 2H), 8,10-7,81 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 5,96-5,82 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,85-0,75 (m, 2H).

30

35

Exemplul 467: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

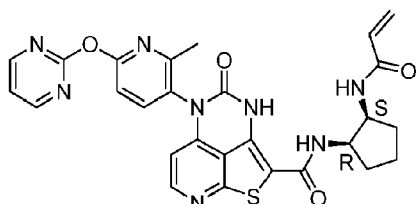


40

Etapa A. Acid 5-(4-Metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 3,6-dicloropiridazina și 5-amino-4-metilpiridin-2-ol în Etapa A.

Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi) piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă (Intermediarul 40), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{26}N_8O_4S$, 570,6; *m/z* găsită, 571,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,12 - 8,95 (m, 1H), 8,33 - 8,19 (m, 2H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,47-6,34 (m, 1H), 6,28 - 6,12 (m, 2H), 5,69-5,57 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 1H), 4,16-4,01 (m, 1H), 2,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,85 - 1,38 (m, 8H).

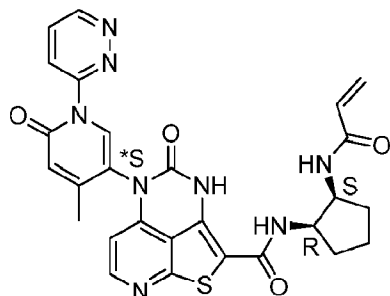
Exemplul 468: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi) piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 5-(2-Metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1 Etapele A, și C-F, utilizând 5-amino-6-metilpiridin-2-ol și 2-cloropirimidină în Etapa A.

Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi) piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarul 36), fără deprotejare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; *m/z* găsită, 557,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,72-8,67 (m, 2H), 8,36-8,32 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 3H), 5,66-5,60 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 3H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 3H).

Exemplul 469: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. O soluție de terț-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (363 mg, 1,42 mmol) în 4,0 N HCl/MeOH a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și utilizat brut în Etapa C fără purificare suplimentară.

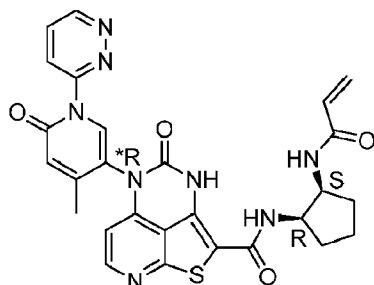
Etapa B. Acid 5-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, utilizând 3,6-dicloropiridazină și 5-amino-4-metilpiridin-2-ol în Etapa A.

Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 5-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Etapa A), fără deprotejarea cu HCl/MeOH, purificarea utilizând cromatografia rapidă pe coloană a dat compusul din titlu ca atropizomer *S*. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; *m/z* găsită, 557,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,25 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,31 (s,

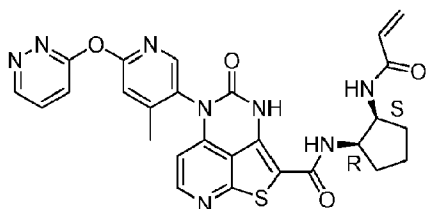
1H), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61-6,55 (m, 1H), 6,34 - 6,09 (m, 2H), 5,61 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,59 (m, 3H).

5 **Exemplul 470:** *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



10 Cromatografia rapidă pe coloană din exemplul 469, Etapa B a dat atropizomerul *R. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,24 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,32-6,12 (m, 2H), 5,61 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,48 - 4,29 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,58 (m, 3H).

15 **Exemplul 471:** *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

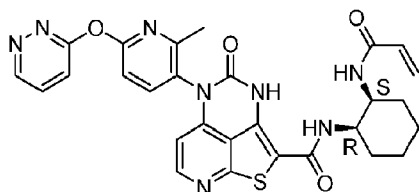


20 Etapa A. *N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)acrilamidă*. o soluție de *terț-butil* ((1R,2S)-2-acrilamidociclohexil)carbammat (800 mg, 1,90 mmol) în 4 M HCl în MeOH (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 60 minute. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă*, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

25 Etapa B: Acid 5-(4-Metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 25, Etapele A și C, utilizând 3,6-dicloropiridazină și 5-amino-4-metilpiridin-2-ol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{19}H_{12}N_6O_4S$, 420,40; m/z găsită, 421,0 $[M+H]^+$.

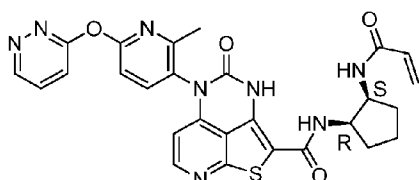
30 Etapa C: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă*. O soluție de acid 5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (800 mg, 1,90 mmol), trietilamină (384 mg, 3,80 mmol), și HATU (940 mg, 2,47 mmol) în DMF a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a da o soluție de ester activat. *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamida* din etapa A, a fost dizolvată în DMF și trietilamină (384 mg, 3,80 mmol) și a fost adăugată la soluția de ester activat. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (441 mg, randament 41,5%) ca solid galben deschis. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 9,07 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,88-7,80 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,35 - 6,14 (m, 3H), 5,62 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,52 - 4,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 3H).

40 **Exemplul 472:** *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



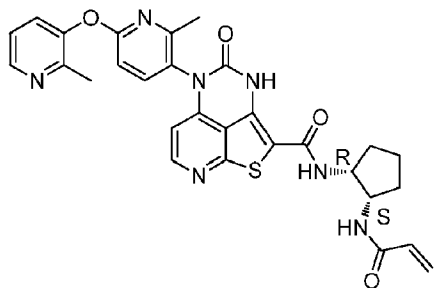
5 Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi) piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost
preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizand acid 5-(2-metil-6-(piridazin-3-
iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-
aminociclohexil)acrlamidă (Intermediarul 40), fără deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă
10 calc. pentru C₂₈H₂₆N₈O₄S, 570,6; m/z găsită, 571,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,11-
9,04 (m, 1H), 8,38-8,35 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,32-
7,25 (m, 1H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 2H), 5,73-5,63 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,20-
4,14 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 3H), 1,85-1,59 (m, 8H).

15



20

25



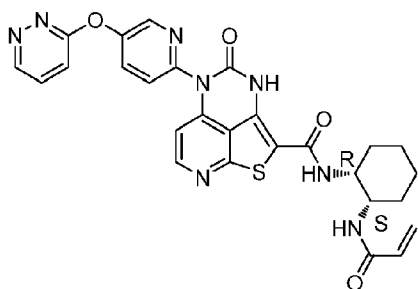
30

35

40

HATU (742 mg, 1,95 mmol) în DMF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a da soluție de ester activat. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A), a fost dizolvată în DMF (3 mL) și s-a adăugat trietilamină (0,474 mL, 3,40 mmol) la soluția de ester activat. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (580 mg, randament 99,1%) ca solid gri. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z găsită, 570,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,40-8,25 (m, 2H), 7,99-7,77 (m, 1H), 7,70-7,51 (m, 1H), 7,44-7,22 (m, 1H), 7,17-6,99 (m, 1H), 6,36-6,15 (m, 2H), 6,15-6,04 (m, 1H), 5,69-5,54 (m, 1H), 4,50-4,29 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 3H).

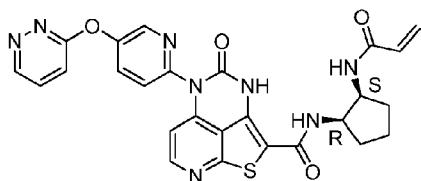
Exemplul 475: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi) piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, Etapele A, și C-F, utilizând 6-aminopiridin-3-ol și 3,6-dicloropiridazină în loc de fenol și 5-fluoro-2-nitrotoluen în etapa A.

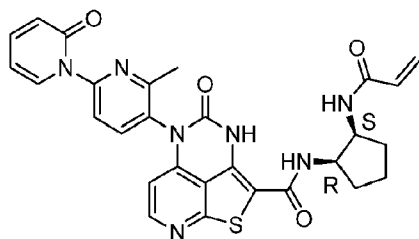
Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclohexil)acrilamidă (Intermediarul 40), fără deprotezare cu HCl/MeOH. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,10 (s, 1H), 9,09-9,05 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 6,46-6,34 (m, 1H), 6,21-6,08 (m, 2H), 5,64-5,54 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 2H).

Exemplul 476: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Exemplul 1, Etapa A, utilizând acid 4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic și *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediar 36), (fără deprotezare cu HCl/MeOH). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z găsită, 543,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,03-8,98 (m, 1H), 8,68-8,61 (m, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 6,40-6,33 (m, 1H), 6,32-6,19 (m, 2H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H).

Exemplul 477: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

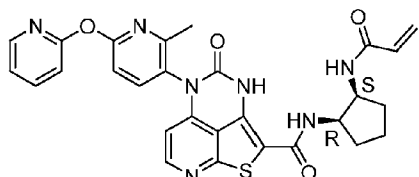


Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. O soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (582 mg, 2,29 mmol) în 4 M HCl în dioxan a fost agitată la temperatura camerei timp de 60 minute. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

Etapa B. Acid 5-(6'-Metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizând 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridină și piridin-2-ol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,1 [M+H]⁺.

Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(6'-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (686 mg, 1,64 mmol), trietilamină (0,456 mL, 3,26 mmol), și HATU (808 mg, 2,13 mmol) în DMF (4 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a da soluție de ester activat. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida (din etapa A), a fost dizolvată în DMF (4 mL) și trietilamină (0,456 mL, 3,26 mmol) și a fost adăugată la soluția de ester activat. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (370 mg, randament 98,5%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07 - 7,93 (m, 2H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,58-6,47 (m, 1H), 6,33 - 6,16 (m, 3H), 5,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 3H).

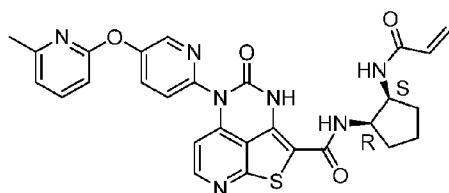
Exemplul 478: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. O soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (497 mg, 1,95 mmol) în 4 M HCl în dioxan a fost agitată la temperatura camerei timp de 60 minute. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

Etapa B: Acid 5-(2-Metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridină și piridin-2-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,1 [M+H]⁺.

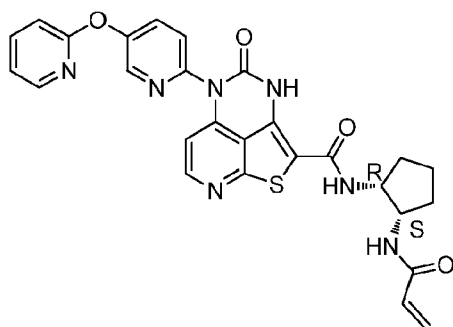
Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (630 mg, 1,50 mmol), trietilamină (304 mg, 3,00 mmol), și HATU (742 mg, 1,95 mmol) în DMF (2,5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a da soluție de ester activat. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (din etapa A), a fost dizolvată în DMF (2,5 mL) și trietilamină (304 mg, 3,00 mmol) și a fost adăugată la soluția de ester activat. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (450 mg, randament 53,9%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,36 - 6,13 (m, 3H), 5,61 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 3H).

Exemplul 479: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

5 Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *terț*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamat (958 mg, 3,78 mmol) în DCM (15 mL) s-a adăugat acid metansulfonic (402 mg, 4,19 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

10 Etapa B: Acid 5-(5-((6-Metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizând Etapele A, C-F, și utilizând 2-fluoro-6-metilpiridină și 6-aminopiridin-3-ol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,1 [M+H]⁺.

15 Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (1000 mg, 1,88 mmol), trietilamină (483 mg, 4,78 mmol), și HATU (1,43 g, 3,77 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a da soluție de ester activat. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (din etapa A), a fost dizolvată în DMF (5 mL) și trietilamină (483 mg, 4,78 mmol) și a fost adăugată la soluția de ester activat. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (532 mg, randament 48,4%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,10 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,00-7,73 (m, 4H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,30-5,99 (m, 3H), 5,61-5,48 (m, 1H), 4,42-4,17 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,80-1,47 (m, 4H).

Exemplul 480: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

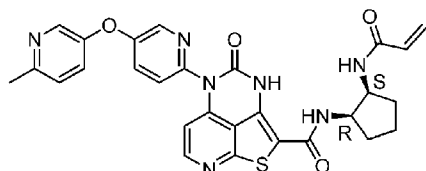
30 Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *terț*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamat (504 mg, 1,98 mmol) în DCM (15 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (381 mg, 3,97 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, care a fost dizolvată în DMF (2,5 mL) și utilizată fără purificare suplimentară.

35 Etapa B: Acid 4-Oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizând Etapele A, C-F, și utilizând 2-fluoropiridină și 6-aminopiridin-3-ol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₁N₅O₄S, 405,39; m/z găsită, 406,0 [M+H]⁺.

40 Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de acid 4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (670 mg, 1,65 mmol), trietilamină, și HATU (817 mg, 2,15 mmol) în DMF (2,5 mL) s-a adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A). Amestecul de reacție a fost agitat la

temperatura camerei până când LCMS a prezentat că reacția a ajuns la terminare. Reacția a fost turnată în apă și precipitatul care s-a format a fost colectat prin filtrare. Solidul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (190 mg, randament 21,2%) ca solid gri. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z găsită, 542,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,28 (br, 1H), 8,58-8,48 (m, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 7,98-7,84 (m, 3H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,29-6,00 (m, 3H), 5,60-5,49 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 2H).

Exemplul 481: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

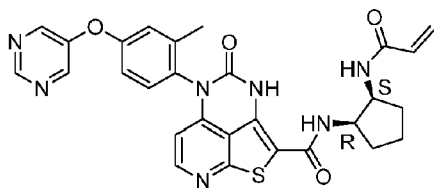


Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acridamidociclopentil)carbammat (554 mg, 2,19 mmol) în DCM (3 mL) s-a adăugat acid metansulfonic (837 mg, 8,71 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, care a fost dizolvată în DMF (2,0 mL) și utilizată fără purificare suplimentară.

Etapa B: Acid 5-(5-((6-Metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 5-bromopirimidină și 6-metilpiridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z găsită, 420,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (1,096 g, 2,614 mmol), trietilamină (1,168 g, 11,54 mmol), și HATU (1,077 g, 2,83 mmol) în DMF (3,0 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma ester activat. La această soluție s-a adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A) în DMF (2,5 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH / H_2O) și din nou prin cromatografie rapidă pe coloană (DCM/ MeOH) pentru a da compusul din titlu (420 mg, randament 34,1%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z găsită, 556,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49-8,38 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,30-8,21 (m, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 1H), 6,32-6,12 (m, 3H), 5,69-5,52 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H).

Exemplul 482: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



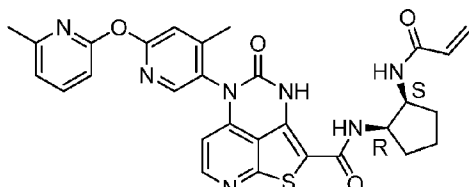
Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminogclopentyl)acrilamidă. La o soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acridamidociclopentil)carbammat (479 mg, 1,88 mmol) în DCM (15 mL) s-a adăugat acid metansulfonic (201 mg, 2,09 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

Etapa B: Acid 5-(2-Metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizând Etapele A-F, utilizând 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzen și pirimidin-5-ol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z găsită, 420,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (500 mg, 0,942 mmol), trietilamină (242 mg, 2,39 mmol), și HATU (716 mg, 1,88 mmol) în DMF (3,0 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma ester activat. La această

soluție s-a adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A), trietilamină (242 mg, 2,39 mmol) în DMF (3,0 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei până când LCMS a prezentat că reacția a ajuns la terminare. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (189 mg, randament 34,8%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; *m/z* găsită, 556,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,95 (s, 1H), 8,70-8,61 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 1H), 6,37-6,16 (m, 2H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 3H).

Exemplul 483: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

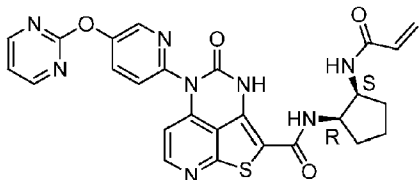


Etapă A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (417 mg, 1,64 mmol) în DCM (15 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (233 mg, 2,43 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

Etapă B: Acid 5-(4-Metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și 6-metilpiridin-2-ol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în Etapa A, și fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; *m/z* găsită, 434,0 $[M+H]^+$.

Etapă C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (600 mg, 1,09 mmol), trietilamină (280 mg, 1,22 mmol), și HATU (748 mg, 1,97 mmol) în DMF (3,0 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma ester activat. La această soluție s-a adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A) în DMF (3,0 mL) și trietilamină (280 mg, 1,22 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (525 mg, randament 82,0%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; *m/z* găsită, 570,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,22-8,12 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,3-6,13 (m, 3H), 5,68-5,57 (m, 1H), 4,5-4,37 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 3H).

Exemplul 484: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

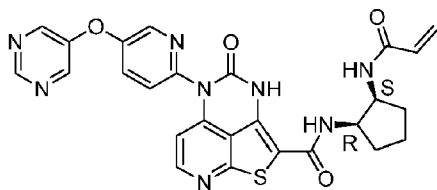


Etapă A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. O soluție de *terț-butil* ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (407 mg, 1,60 mmol) în 4,0 M HCl în dioxan (50 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

Etapă B: Acid 4-Oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizând Etapele A, C-F, și utilizând 2-cloropirimidină și 6-aminopiridin-3-ol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{18}H_{10}N_6O_4S$, 406,38; *m/z* găsită, 407,0 $[M+H]^+$.

Etapă C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi) piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (500 mg, 1,23 mmol), trietilamină (257 mL, 1,84 mmol), și HATU (608 mg, 1,60 mmol) în DMF (100 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma ester activat. La această soluție s-a adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A) în DMF (50 mL) și trietilamină (257 mL, 1,84 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (365 mg, randament 54,8%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z găsită, 543,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,13 (s, 1H), 8,77-8,67 (m, 2H), 8,66-8,58 (m, 1H), 8,38-8,30 (m, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,81-7,73 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 6,29 - 5,97 (m, 3H), 5,62-5,47 (m, 1H), 4,36-4,17 (m, 2H), 2,01-1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,45 (m, 4H).

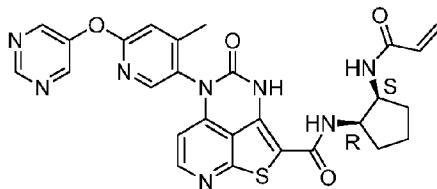
Exemplul 485: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi) piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapă A: Acid 4-Oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1, utilizând Etapele A-F, utilizând 5-cloro-2-nitropiridină și pirimidin-5-ol în loc de 5-fluoro-2-nitrotoluen și fenol în Etapa A. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₈H₁₀N₆O₄S, 406,38; m/z găsită, 407,0 [M+H]⁺.

Etapă B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi) piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (400 mg, 0,984 mmol), trietilamină (149 mg, 1,48 mmol), și HATU (486 mg, 1,28 mmol) în DMF (4 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute pentru a forma ester activat. La această soluție a fost adăugată o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarii 36, 197 mg, 1,28 mmol) în DMF (1 mL) și trietilamină (248 mg, 2,46 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin HPLC cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (266 mg, randament 49,8%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z găsită, 543,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,08 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 6,31-6,16 (m, 2H), 6,11-5,99 (m, 1H), 5,59-5,50 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H).

Exemplul 486: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi) piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

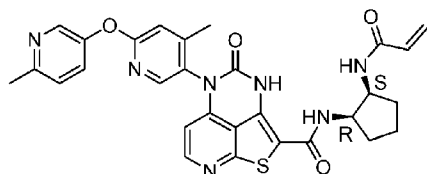


Etapă A: Acid 5-(4-Metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 2-cloro-4-metil-5-nitropiridină și pirimidin-5-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₂N₆O₄S, 420,40; m/z găsită, 421,1 [M+H]⁺.

Etapă B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi) piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (800 mg, 1,90 mmol), trietilamină (289 mg, 2,85 mmol), și HATU (9,41 mg, 2,47 mmol) în DMF (8 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute pentru a forma ester activat. La această soluție a fost adăugată o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (Intermediarii 36, 382 mg, 2,47 mmol) în DMF (2 mL) și trietilamină

(481 mg, 4,76 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin HPLC cu fază inversă pentru a da compusul din titlu (551 mg, randament 52,0%). MS (ESI): masă calc. pentru $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z găsită, 557,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,15 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,27-6,15 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 2H), 5,59-5,50 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H).

Exemplul 487: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

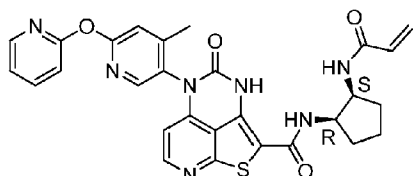


Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (700 mg, 2,75 mmol) în DCM (4 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (1,058 g, 11,01 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost utilizată fără purificare suplimentară.

Etapa B: Acid 5-(4-Metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 2-bromo-4-metil-5-nitropiridină și 6-metilpiridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z găsită, 434,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (1,432 g, 3,303 mmol), trietilamină (1,476 g, 14,59 mmol), și HATU (1,361 g, 3,578 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma ester activat. La această soluție a fost adăugat *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A) în DMF (3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (600 mg, randament 37,9%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z găsită, 570,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,26 (m, 2H), 8,10-8,01 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,33-6,09 (m, 3H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 3H).

Exemplul 488: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



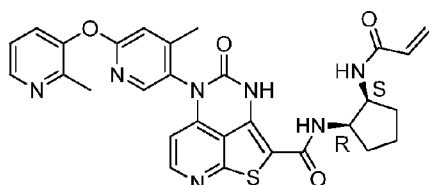
Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (509 mg, 2,00 mmol) în DCM (10 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (385 mg, 4,01 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost dizolvată în DMF (2 mL).

Etapa B: Acid 5-(4-Metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și piridin-2-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z găsită, 420,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (700 mg, 1,67 mmol), trietilamină, și HATU (825 mg, 2,17 mmol) în DMF (3 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma ester activat. La această soluție s-a adăugat

N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (din etapa A) și a fost agitată la temperatura camerei până când LCMS a prezentat că reacția a ajuns la terminare. Reacția a fost turnată în H₂O și precipitatul care s-a format a fost colectat prin filtrare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (380 mg, randament 41%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,22 (br, 1H), 8,40-8,19 (m, 3H), 7,95-7,84 (m, 2H), 7,82-7,69 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 2H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,67-1,48 (m, 2H).

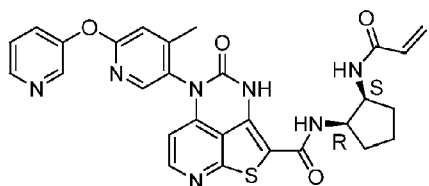
Exemplul 489: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapă A: Acid 5-(4-Metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și 2-metilpiridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₁H₁₅N₅O₄S, 433,44; m/z găsită, 434,0 [M+H]⁺.

Etapă B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *terț*-butil((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamate (500 mg, 1,97 mmol) în DCM (3 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (0,387 g, 5,96 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost dizolvată în DMF (2 mL) și trietilamină (0,474 mL, 3,40 mmol). O soluție de acid 5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (736 mg, 1,34 mmol), trietilamină (0,474 mL, 3,40 mmol), și HATU (742 mg, 1,95 mmol) în DMF (4 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma esterul activat. La această soluție s-a adăugat soluția de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă de mai sus și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/H₂O) și din nou utilizând cromatografia rapidă pe coloană (DCM/MeOH) pentru a da compusul din titlu (636 mg, randament 99,5%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z găsită, 570,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (s, 2H), 8,15-8,04 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,32-6,14 (m, 2H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 3H).

Exemplul 490: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



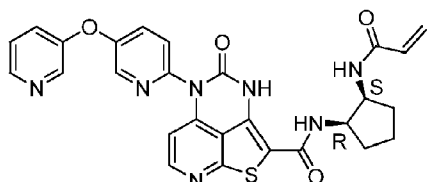
Etapă A: Acid 5-(4-Metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridină și piridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,0 [M+H]⁺.

Etapă B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *terț*-butil((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamate (500 mg, 1,97 mmol) în DCM (3 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (0,387 g, 5,96 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost dizolvată în DMF (2 mL) și trietilamină (0,474 mL, 3,40 mmol). O soluție de acid 5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (712 mg, 1,34 mmol), trietilamină (0,474 mL, 3,40 mmol), și HATU (742 mg, 1,95 mmol) în DMF (4 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma

esterul activat. La această soluție s-a adăugat soluția de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă de mai sus și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/H₂O) și din nou utilizând cromatografia rapidă pe coloană (DCM/MeOH) pentru a da compusul din titlu (742 mg, randament 99,6%) ca solid galben.

5 MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,46 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,41 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,31-6,15 (m, 2H), 6,14-6,06 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,48-4,29 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 3H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 3H).

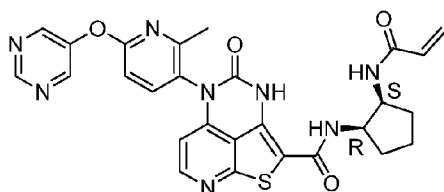
10 **Exemplul 491: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



15 Etapa A: Acid 4-Oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 5-bromo-2-nitropiridină și piridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₁N₅O₄S, 405,39; m/z găsită, 406,0 [M+H]⁺.

20 Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (350 mg, 1,38 mmol) în DCM (2 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (0,271 mL, 4,17 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost dizolvată în DMF (2 mL) și trietilamină (0,332 mL, 2,38 mmol). O soluție de acid 4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (482 mg, 0,939 mmol), trietilamină (0,332 mL, 2,38 mmol), și HATU (520 mg, 1,37 mmol) în DMF (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma esterul activat. La această soluție s-a adăugat soluția de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă de mai sus și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/H₂O) și din nou utilizând cromatografia rapidă pe coloană (DCM/MeOH) pentru a da compusul din titlu (210 mg, randament 40,6%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z găsită, 542,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,09 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,52-8,40 (m, 2H), 8,37-8,27 (m, 1H), 7,95-7,83 (m, 1H), 7,83-7,71 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,54-7,39 (m, 1H), 6,27-6,13 (m, 2H), 6,13-5,96 (m, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 2H).

35 **Exemplul 492: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**

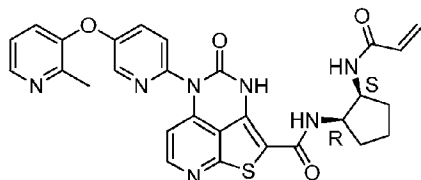


40 Etapa A: Acid 5-(2-Metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 6-cloro-2-metil-3-nitropiridină și 2-cloropirimidin-5-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₁₉H₁₂N₆O₄S, 420,40; m/z găsită, 421,0 [M+H]⁺.

45 Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de acid 5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (800 mg, 1,90 mmol), trietilamină (289 mg, 2,85 mmol), și HATU (941 mg, 2,47 mmol) în DMF (8 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma esterul activat. La această soluție a fost adăugată o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (376 mg, 2,44 mmol) și trietilamină (481 mg, 4,76 mmol) în DMF (2 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe

coloană (MeOH/H₂O) pentru a da compusul din titlu (560 mg, randament 52,9%). MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z găsită, 557,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,01 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,31-6,10 (m, 3H), 5,64-5,54 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 3H).

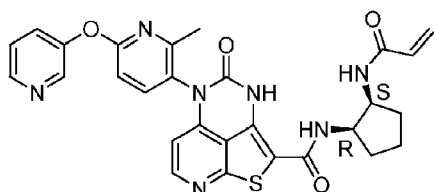
Exemplul 493: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A: Acid 5-(5-((2-Metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 5-bromo-2-nitropiridină și 2-metilpiridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,0 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de *tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbammat (300 mg, 1,18 mmol) în DCM (2 mL) a fost adăugat acid metansulfonic (0,232 mL, 3,58 mmol) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec pentru a da *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă, care a fost dizolvată în DMF (2 mL) și trietilamină (0,284 mL, 2,04 mmol). O soluție de acid 5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (428 mg, 0,805 mmol), trietilamină (0,284 mL, 2,04 mmol), și HATU (445 mg, 1,17 mmol) în DMF (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma esterul activat. La această soluție s-a adăugat soluția de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă de mai sus și a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/H₂O) și din nou utilizând cromatografia rapidă pe coloană (DCM/MeOH) pentru a da compusul din titlu (400 mg, randament 87,9%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, un amestec de DMSO-*d*₆ și CD₃OD): δ 8,40-8,33 (m, 1H), 8,33-8,26 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,26-6,15 (m, 2H), 6,12-6,06 (m, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 1H).

Exemplul 494: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

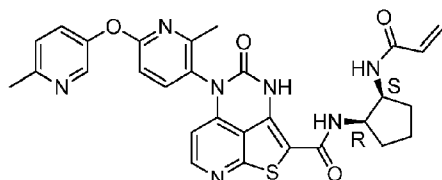


Etapa A: Acid 5-(2-Metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 6-cloro-2-metil-3-nitropiridină și piridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,1 [M+H]⁺.

Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. La o soluție de acid 5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (650 mg, 1,55 mmol), trietilamină (313 mg, 3,10 mmol), și HATU (331 mg, 0,870 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma esterul activat. La această soluție a fost adăugată o soluție de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamidă (303 mg, 1,97 mmol) și trietilamină (894 mg, 8,85 mmol) în DMF (5 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/H₂O) și din nou prin cromatografia rapidă pe coloană (DCM/MeOH) pentru a da compusul din titlu (480 mg, randament 55,7%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz,

CD₃OD): δ 8,52-8,45 (m, 1H), 8,43-8,37 (m, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,31-6,10 (m, 3H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,50-4,27 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,88 (m, 3H), 1,78-1,60 (m, 3H).

Exemplul 495: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*

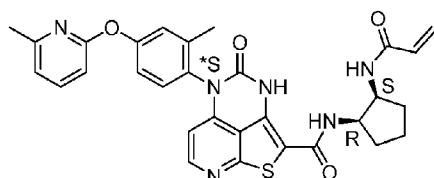


Etapa A: Acid 5-(2-Metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 15, utilizând 6-cloro-2-metil-3-nitropiridină și 6-metilpiridin-3-ol în Etapa A, fără Cu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z găsită, 420,1 [M+H]⁺.

Etapa B: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.* O soluție de acid

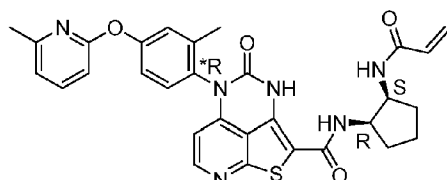
5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (1000 mg, 2,31 mmol), trietilamină (466 mg, 4,61 mmol), și HATU (1315 mg, 3,460 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute pentru a forma esterul activat. La această soluție s-a adăugat o soluție de *N-((1S,2R)-2-aminociclopentil)acrilamidă* (485 mg, 3,15 mmol) și trietilamină (1472 mg, 14,57 mmol) în DMF (5 mL) și a fost agitată la temperatura camerei timp de 10 minute. Reacția a fost purificată prin cromatografie rapidă pe coloană (MeOH/H₂O) și din nou prin cromatografia rapidă pe coloană (DCM/MeOH) pentru a da compusul din titlu (781 mg, randament 59,4%) ca solid galben. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z găsită, 570,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,29 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,33-6,15 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,53-4,32 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 3H).

Exemplul 496: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei* (Exemplul 368) a dat atropizomerul *S. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,52 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,27 - 7,08 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,63 (m, 2H), 6,49 - 6,28 (m, 2H), 6,20 - 6,01 (m, 2H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 4,47 - 4,26 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34 - 2,09 (m, 5H), 1,92 - 1,73 (m, 4H).

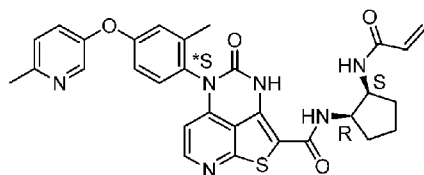
Exemplul 497: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei* (Exemplul 368) a dat atropizomerul *R. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,51 (s, 1H), 8,42 - 8,28 (m, 1H), 7,70 - 7,55

(m, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 4H), 6,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,81 - 6,65 (m, 3H), 6,46 - 6,29 (m, 3H), 6,26 - 5,99 (m, 3H), 5,79 - 5,60 (m, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40 - 1,82 (m, 9H).

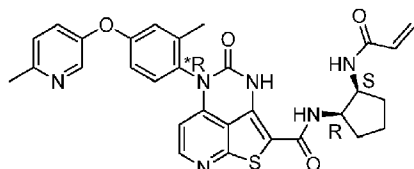
Exemplul 498: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Coloana SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei*

(Exemplul 384) dă compusul din titlu ca atropizomer *S. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 13,0, 4,2$ Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 6,47 - 6,24 (m, 2H), 6,14 (dd, $J = 16,8, 10,3$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,46 - 4,24 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 - 1,58 (m, 9H).

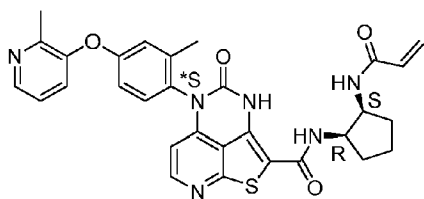
Exemplul 499: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Coloana SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei*

(Exemplul 384) dă compusul din titlu ca atropizomer *R. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,50 (s, 1H), 8,44 - 8,21 (m, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,45 - 6,33 (m, 1H), 6,31 - 6,08 (m, 2H), 6,02 - 5,93 (m, 1H), 5,69 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 - 1,73 (m, 9H).

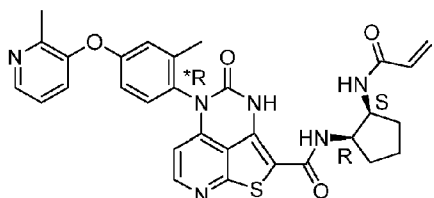
Exemplul 500: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei*

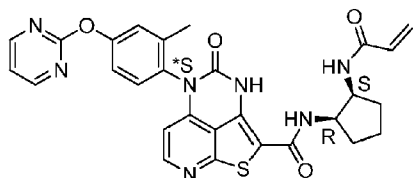
(Exemplul 367) a dat atropizomerul *S. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,54 (s, 0H), 8,42 - 8,27 (m, 2H), 7,39 - 7,11 (m, 4H), 6,99 - 6,49 (m, 3H), 6,46 - 5,90 (m, 3H), 5,66 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 2,71 - 1,23 (m, 11H).

Exemplul 501: *N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.*



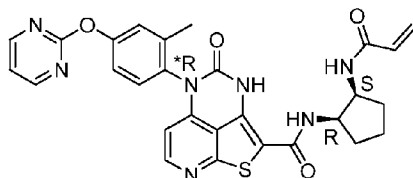
Purificarea SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 367) a dat atropizomerul **R*. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z găsită, 569,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,64 - 5,57 (m, 13H), 5,36 - 5,23 (m, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,34 - 2,04 (m, 5H), 1,95 - 1,60 (m, 4H).

Exemplul 502: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



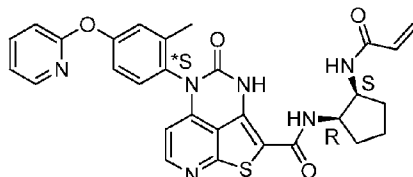
Separarea chirală a *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 224) utilizând coloana SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) dă atropizomerul **S*. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 5H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 1H), 6,26 - 6,00 (m, 2H), 5,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97 - 1,81 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 4H).

Exemplul 503: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



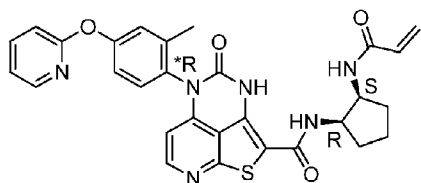
Separarea chirală a *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 224) utilizând coloana SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) dă atropizomerul **R*. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z găsită, 556,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,50 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 8,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 3H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,42 - 6,34 (m, 1H), 6,25 - 6,19 (m, 1H), 6,19 - 6,09 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 4H).

Exemplul 504: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Purificarea cu coloană SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei (Exemplul 220) furnizează compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,69 - 9,42 (m, 1H), 8,45 - 8,17 (m, 2H), 7,86 - 7,64 (m, 1H), 7,22 - 6,92 (m, 5H), 6,82 - 6,63 (m, 1H), 6,63 - 6,47 (m, 1H), 6,40 - 6,30 (m, 1H), 6,20 - 6,00 (m, 2H), 5,66 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,24 (m, 2H), 2,33 - 1,75 (m, 9H).

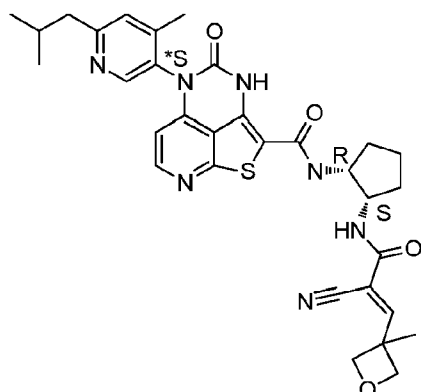
Exemplul 505: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*R*-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Purificarea cu coloană SFC chirală (Fază staționară: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fază mobilă: 60% CO₂, 40% MeOH) a *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidei

- 5 (Exemplul 220) furnizează compusul din titlu. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z găsită, 555,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,60 - 9,48 (m, 1H), 8,41 - 8,18 (m, 2H), 7,85 - 7,65 (m, 1H), 7,24 - 6,93 (m, 5H), 6,80 - 6,43 (m, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 1H), 6,20 - 6,03 (m, 2H), 5,67 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,40 - 1,65 (m, 10H).

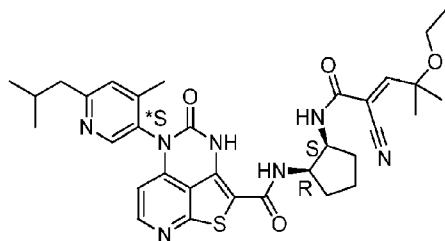
- 10 **Exemplul 506: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido) ciclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



- 15 Etapa A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Cianoacetamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 298, produs din etapa A, 500 mg, 0,998 mmol), 2,5-dioxopirolidin-1-il 2-cianoacetat (273 mg, 1,50 mmol), trietilamină (202 mg, 2,00 mmol), și DCM (20 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost concentrată la sec și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (359 mg, randament 67,7%) ca solid galben deschis. MS (ESI): masă calc. pentru C₂₇H₂₉N₇O₃S, 531,63; m/z găsită, 532,3 [M+H]⁺.

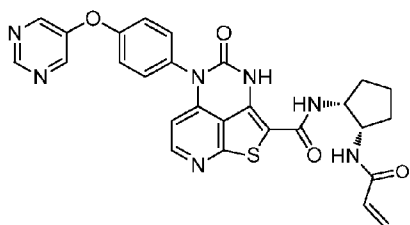
- 25 Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido) ciclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. O soluție de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-cianoacetamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (120 mg, 0,226 mmol), 3-metiloxetan-3-carbaldehidă (68 mg, 0,68 mmol), piperidină (0,3 mL), acid acetic (0,1 mL), site moleculare 4A (0,5 g), și dioxan (5 mL) a fost agitată la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost filtrată și filtratul a fost concentrat la sec. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (99 mg, randament 71%) ca solid alb. MS (ESI): masă calc. pentru C₃₂H₃₅N₇O₄S, 613,73; m/z găsită, 614,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42-8,36 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,80-4,57 (m, 2H), 4,53-4,32 (m, 4H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 3H), 2,19-2,03 (m, 3H), 2,01-1,75 (m, 3H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,03-0,94 (m, 6H).

- 35 **Exemplul 507: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido) ciclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.**



La o soluție de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-cianoacetamido)ciclopentil)-5-(*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă (Exemplul 506, produs în etapa A, 250 mg, 0,470 mmol), 2-etoxi-2-metilpropanal (109 mg, 0,941 mmol), și acid acetic (50 μ L) în dioxan (5 mL) s-a adăugat piperidină (150 μ L) și a fost încălzită la reflux timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată la sec și purificată prin cromatografie rapidă pe coloană pentru a da compusul din titlu (71 mg, randament 23%) ca solid galben pal. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,54-4,44(m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,35 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 3H), 1,97-1,73 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,34(s,3H), 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,01-0,96 (m, 6H).

Exemplul 508: *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi) fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.



Etapa A. Acid 4-Oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic. Compusul din titlu a fost preparat într-un mod analog cu Intermediarul 1 Etapele A, C-F, utilizând 5-bromopirimidină și 4-aminofenol în Etapa A.

Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă. *Tert*-butil ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamate (Intermediarul 36, produs în etapa A, 301 mg, 1,18 mmol) a fost dizolvat în CH_2Cl_2 , s-a adăugat MsOH (227,6 mg, 2,37 mmol) și amestecul a fost agitat timp de două ore, apoi solventul a fost îndepărtat în vid, reziduul a fost dizolvat în DMF, a fost adăugat în solventul de acid 4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxilic (400 mg, 0,98 mmol) și HATU (488 mg, 1,28 mmol) și trietilamină în DMF, după ce LCMS a arătat că reacția s-a terminat, ea a fost turnată în apă, solidul format a fost filtrat și purificat prin coloană cu gel de siliciu ($\text{DCM/EA/MeOH}=2000/1000/20$) pentru a da compusul din titlu ca solid maro. (310 mg, 58%). MS (ESI): masă calc. pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 541,6; m/z găsită, 542,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,35-8,26 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,31-6,19 (m, 1H), 6,15-6,04 (m, 2H), 5,61-5,50 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 2H).

Test de legare lanthascreen al kinazei BTK: Un test de legare lanthascreen al kinazei BTK monitorizează legarea compușilor la domeniul kinazic BTK nefosforilat (UP-BTK), prin competiția cu un traser etichetat fluorescent. UP-BTK, constând din domeniul kinazic al proteinei BTK nefosforilate (389-659aa), a fost produs într-un sistem de exprimare al celulei de Baculovirus/insectă. Într-o placă cu 384 de godeuri, 2 ng de BTK uman etichetat cu GST (389-659aa) a fost incubat cu compus, 50 nM de traser 236 și 2 nM de anticorp anti-GST timp de 60 minute utilizând un test optimizat Lanthascreen™. După 60 minute, plăcile au fost citite la 340 nM și 615/665 nM într-un Infinite F500 (Tecan). Datele au fost analizate utilizând Xlfit™ versiunea 5.3 de la ID Business Solutions (Guildford), supliment de Microsoft Excel. pIC_{50} se referă la log negativ al IC_{50} în moli.

Ex #	Nume compus	pIC_{50} de legare la BTK_I
1	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Acrlamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,61
2	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -	7,36

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
3	N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,42
4	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,73
5	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,69
6	N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,48
7	N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,31
8	N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,95
9	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,41
10	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,35
11	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,24
12	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,03
13	N-((1R,4R)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,94
14	N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,30
15	N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,21
16	N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,14
17	N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,92
18	N-((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,99
19	N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,63
20	N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,02
21	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
22	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,13
23	N-((1S,4S)-4-Cianamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,77
24	N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,59
25	N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
26	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,69
27	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,96
28	N-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,67
29	N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,81
30	N-((1R,3S,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,36

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
31	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
32	N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,12
33	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,98
34	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,91
35	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,87
36	N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,72
37	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,68
38	N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,68
39	N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,51
40	N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,40
41	N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,37
42	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,24
43	N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,23
44	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,17
45	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,14
46	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,14
47	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,12
48	N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,12
49	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,12
50	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,07
51	N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,01
52	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,01
53	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,95
54	N-((1S,2S)-2-Formamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,90
55	N-((1S,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,88
56	N-((1S,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,77
57	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,65
58	N-((1S,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,51
59	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-	5,46

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
60	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,40
61	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,36
62	N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,29
63	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
64	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,28
65	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,20
66	N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,56
67	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,41
68	N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,78
69	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,73
70	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,69
71	N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,38
72	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,02
73	N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,00
74	N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,07
75	N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,30
76	N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,88
77	N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,61
78	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,55
79	N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,47
80	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,42
81	N-Ciclopentil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,03
82	N-Ciclopentil-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,35
83	N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,60
84	N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,21
85	N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,67
86	N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,64
87	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-	7,87

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
88	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,89
91	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,31
92	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,91
93	5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,99
94	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,59
95	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,14
96	N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,11
97	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,70
98	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,10
99	N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,03
100	N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,86
101	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,95
102	N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,50
103	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,40
104	N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,37
105	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,11
106	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrlamidociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,06
107	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,25
108	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,56
109	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,85
110	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,23
111	N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,68
112	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,04
113	N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,88
114	N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,81
115	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,57
116	N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,30
117	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,80

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
118	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,12
119	N-((1S,4S)-4-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,61
120	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,54
121	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,57
122	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,18
123	N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,07
124	N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,71
125	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,11
126	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,13
127	N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,56
128	N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,10
129	N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,39
130	N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,17
131	N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,40
132	N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,27
133	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,13
134	N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,76
135	N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,82
136	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,52
137	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,49
138	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,49
139	N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,23
140	N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,15
141	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,01
142	N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,87
143	N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,75
144	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,69
145	N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,69
146	N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-	6,66

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
147	trans-N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,63
148	N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,47
149	N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,45
150	terț-butil ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamat;	6,40
151	terț-butil trans-((1R,4R)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamat;	6,33
152	N-((1-Hidroxiciclohexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,25
153	N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,44
154	N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,36
155	N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,35
156	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,26
157	N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,19
158	N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,11
159	4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
160	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
161	5-(4-Izopropoxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
162	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
163	terț-butil ((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamat;	5,43
164	N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,19
165	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,30
166	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,13
167	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,34
168	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,10
169	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,26
170	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,02
171	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,19
172	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,35
173	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,02
174	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,28

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
175	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,05
176	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,78
177	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,49
178	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,28
179	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,37
180	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,94
181	N-((1R,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,33
182	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,66
183	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,58
184	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,55
185	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,56
186	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,62
187	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,30
188	N-((1RS,3RS)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,11
189	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,23
190	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,10
191	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,95
192	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,92
193	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,09
194	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,89
195	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,55
196	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,12
197	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,48
198	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,98
199	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,13
200	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,18
201	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,32
202	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,90
203	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-	8,06

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
204	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,03
205	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,62
206	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,33
207	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,53
208	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
209	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,31
210	N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,19
211	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,92
212	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,49
213	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,30
214	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,85
215	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,13
216	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,44
217	N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,44
218	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,76
219	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,94
220	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,16
221	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,29
222	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,91
223	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,81
224	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,46
225	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,66
226	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
227	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,76
228	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,34
229	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,29
230	N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,24
231	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,56

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
232	N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,05
233	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
234	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,76
235	N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,44
236	N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,00
237	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,56
238	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,95
239	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,47
240	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,72
241	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,26
242	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,04
243	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
244	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
245	N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,73
246	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,84
247	N-((1S,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
248	5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,98
249	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,90
250	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,75
251	N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,71
252	N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,63
253	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,63
254	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,55
255	N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,51
256	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,48
257	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,47
258	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
259	N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,45

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
260	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,45
261	N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,42
262	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,39
263	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,38
264	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,26
265	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,24
266	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,21
267	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,21
268	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,20
269	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,00
270	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă de;	<6
271	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
272	N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
273	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
274	N-((1S, S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
275	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
276	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
277	N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
278	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
279	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
280	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
281	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
282	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
283	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
284	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
285	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
286	N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
287	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
288	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-	<6

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
289	racemic cis N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,77
290	racemic trans N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,65
291	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,60
292	N-((1RS,2RS)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,38
295	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,39
296	N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,39
297	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,53
298	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,09
299	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,19
300	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(S)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,27
301	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,97
302	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,23
303	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,40
304	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,48
305	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,84
306	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,04
307	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,58
308	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,78
309	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,91
310	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,04
311	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,57
312	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,01
313	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,83
314	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,14
315	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,50
316	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,33
317	5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,74
318	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,46

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
319	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,21
320	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,23
321	N-((1*S,3*S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,71
322	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,81
323	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,13
324	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,90
325	5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,07
326	5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,72
327	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,98
328	N-((1*R,3*S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,58
329	N-((1*R,3*R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
330	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,69
331	N-((1*R,3*R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
332	N-((1*R,3*R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*)S-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,60
333	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,50
334	N-((1*R,3*R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,81
335	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*)S-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,38
336	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,01
337	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,42
338	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,39
339	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,28
340	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,26
341	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*)R-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,23
342	5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,12
343	5-(*)S-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,11
344	N-((1*R,3*R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,11
345	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,09
346	5-(*)S-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,07
347	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-	6,06

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
348	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,00
349	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
350	N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
351	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
352	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
353	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
354	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
355	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,61
356	N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
357	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,98
358	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,44
359	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,05
360	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,26
361	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,94
362	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
363	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,31
364	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
365	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,93
366	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,07
367	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,54
368	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,13
369	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,06
370	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,79
371	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,23
372	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,93
373	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,25
374	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,82
375	N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,92

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
376	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,81
377	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,83
378	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,39
379	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,80
380	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,20
381	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,75
382	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,68
383	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,45
384	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,54
385	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,98
386	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,09
387	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,16
388	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,64
389	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,30
390	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,04
391	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,86
392	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,34
393	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,74
394	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,70
395	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
396	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
397	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,62
398	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,56
399	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,51
400	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,46
401	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,39
402	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,38
403	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,26
404	N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-	6,21

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	
405	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,16
406	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,13
407	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,05
408	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
409	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
410	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
411	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
412	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
413	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
414	N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
415	N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
416	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
417	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirolidin-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;	5,89
418	(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)propionamide;	5,80
419	(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acetamidă;	5,79
420	(S)-2-(3-Aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;	5,73
421	(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;	5,66
422	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,72
423	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,75
424	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,76
425	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,67
426	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,20
427	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,88
428	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,67
429	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
430	N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,17
431	N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,68
432	N-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,45

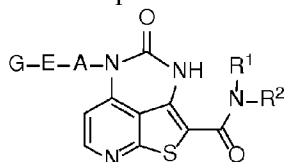
Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
433	(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;	7,01
434	(R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;	6,29
435	(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;	6,15
436	(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;	6,09
437	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,38
438	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	8,02
439	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,53
440	N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,07
441	N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,01
442	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,84
443	5-(*)S-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,74
444	N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,73
445	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,73
446	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,72
447	N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,67
448	5-(*)S-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
449	N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,51
450	N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,47
451	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,40
452	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,38
453	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,32
454	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,21
455	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
456	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
457	N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	5,81
458	N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,53
459	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,13
460	5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,78
461	N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-	6,46

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
	3,5,8-triazaacenaftilen-2-il)ciclopropancarboxamidă;	
462	N-Ciclohexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,33
463	N-Ciclohexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,22
464	N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonanadecil)glutaramidă;	6,64
465	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,25
466	N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,63
467	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	<6
468	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,52
476	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,20
477	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,85
478	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,64
479	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,54
480	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,59
481	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,33
482	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,79
483	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,49
484	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,93
485	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,59
486	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,39
487	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,87
488	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,62
489	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,03
490	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,40
491	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,43
492	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	6,66
493	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,32
494	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;	7,37
495	N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și	6,63

Ex #	Nume compus	plC50 de legare la BTK_I
508	N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.	7,48

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2010/056875
- WO-A2-2007/092879

(57) Revendicări:**1. Un compus cu formula (I):**

(I)

in care

R^1 este H;

R^2 este selectat din grupul constând din: CH_2 -ciclohexil, în care ciclohexilul este substituit opțional cu OH; 3-hidroxiadamantan-1-il; și cicloalchil C_{3-6} substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: OH, halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Oalchil C_{1-6} , CN, NR^6R^7 , $NR^8-C(O)H$, $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -OH, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} - NR^6R^7 , și $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; în care

R^3 este selectat din grupul constând din: H, CN, halogen, haloalchil C_{1-6} , și alchil C_{1-6} ;

R^4 și R^5 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: H; alc C_{0-6} - NR^6R^7 ; alc C_{1-6} -O-alchil C_{1-6} ; cicloalchil C_{3-6} ; heterocicloalchil substituit opțional cu alchil C_{1-6} ; și -agent de legătură-PEG- Biotină;

R^6 și R^7 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din:

H, alchil C_{1-6} , $C(O)H$, și CN; și

R^8 este H;

sau R^1 și R^2 , împreună cu atomul de azot la care ei sunt atașați, formează un inel pirolidinil substituit opțional cu NR^6R^7 , în care R^6 și R^7 sunt fiecare selectați în mod independent din grupul constând din H; alchil C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} ; și $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, în care R^3 este H sau CN; R^4 este H; și R^5 este H sau ciclopropil;

A este selectat din grupul constând din: piridil; fenil; pirimidinil; pirazinil; piridin-2(1H)-onă; și piridazinil; în care A este substituit opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din: halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , și Oalchil C_{1-6} ;

E este selectat din grupul constând din: O, o legătură, și CH_2 ;

G este selectat din grupul constând din: H; halogen; alchil C_{1-6} ; haloalchil C_{1-6} ; NH(alchil C_{1-6}); cicloalchil C_{3-6} ; fenil; pirimidinil; piridil; piridazinil; piridin-2(1H)-onă; heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen; și fenil- CH_2 -O-fenil, în care -O-fenil este substituit cu CN; în care fenil; piridil; piridazinil; și piridin-2(1H)-onă sunt substituiți opțional cu 1, 2, sau 3 substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din:

halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Ohaloalchil C_{1-6} , și Oalchil C_{1-6} ; și

stereoizomeri și variante izotopice ale acestora; și

săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

2. Compusul conform revendicării 1, în care R^2 este ciclopentil, și/sau în care R^2 este substituit cu 1 sau 2 substituenți, și/sau

in care R^2 este substituit cu OH, halogen, alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , Oalchil C_{1-6} , sau CN, sau (i) in care R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)H$, $NR^8-C(O)$ -alchil C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -haloalchil C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -CN, $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} -OH, $NR^8-C(O)$ -O-alchil C_{1-6} , sau $NR^8-C(O)$ -alc C_{1-6} - NR^6R^7 , sau (ii) in care R^2 este substituit cu $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$.

3. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 2, în care (i) R^3 este H, (ii) R^3 este CN, sau (iii) R^3 este F sau Cl.

4. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, în care unul dintre R^4 și R^5 este H, și /sau în care R^4 este H și R^5 este H.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, în care A este fenil, sau în care A este piridil, sau in care A este pirimidinil, sau in care A este pirazinil.

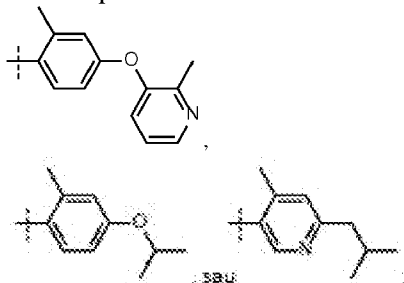
6. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care A este substituit cu alchil C_{1-6} .

7. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, în care E este O, sau în care E este o legătură.

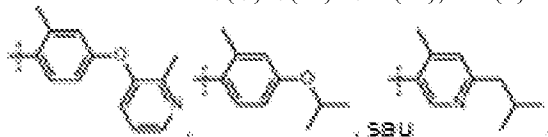
8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, în care G este alchil C_{1-6} , haloalchil C_{1-6} , sau cicloalchil C_{3-6} , sau in care G este alchil C_{1-6} sau cicloalchil C_{3-6} , sau in care G este NH(alchil C_{1-6}), sau in care G este heterocicloalchil care conține un heteroatom de oxigen, sau in care G este fenil, sau in care G este piridil, sau in care G este pirimidinil sau piridazinil, sau in care G este fenil- CH_2 -O-fenil, in care -O-fenilul este substituit cu CN.

9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8, în care G este substituit cu 1 sau 2 substituenți, și/sau în care G este substituit cu alchil C_{1-6} .

10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, în care A-E-G este



11. Compusul conform revendicării 1, in care R^1 este H; R^2 este ciclopentil substituit cu 1 sau 2 substituenți în care unul dintre substituenți este $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, in care R^3 , R^4 , și R^5 sunt fiecare H; A este fenil sau piridil, in care fenilul sau piridilul este substituit cu CH_3 ; E este O sau o legătură; și G este fenil sau alchil C_{1-6} , opțional: (i) în care R^2 este substituit cu 1 substituent care este $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; sau (ii) in care A-E-G este



12. Un compus in conformitate cu revendicarea 1, selectat din grupul constand din:

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,4R)-4-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,4R)-4-Metoxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Cianamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Formamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*)R-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-Ciclopentil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-Ciclopentil-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1RS,3RS)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,4S)-4-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,4S)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 trans-N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 tert-butil ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)carbamat;
 tert-butil trans-((1R,4R)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamat;
 N-((1-Hidroxiciclohexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(4-Izopropoxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

terț-butil ((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclohexil)carbamat;

N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1RS,3RS)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 5-(*)S-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*)S-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)R-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)R-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)R-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)R-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)S-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S, S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)R-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 racemic cis N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 racemic trans N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,2RS)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1RS,3RS)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(*S)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,2*S)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-izopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*R)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirolidin-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)propionamide;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acetamidă;

(S)-2-(3-Aminopirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;

(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirolidin-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilen-4(5H)-onă;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclohexil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-izopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1r,4r)-4-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;

(R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;

(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;

(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carbonil)pirolidin-3-il)acrilamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclohexil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-izopropilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Aminociclohexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă);

N-Ciclohexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-Ciclohexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N1((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-(E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(S)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(R)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă ;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido)ciclopentil)-5-(*)S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentil)-5-(*)S)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonanadecil)glutaramidă; și
 N-((1R,2S)-2-acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și
 variante izotopice, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

13. Un compus în conformitate cu revendicarea 1, selectat din grupul constând din:

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)R)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*)S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclohexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(**R*)-(4-izopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(**S*)-(6-izobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă; și

variante izotopice, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora.

14. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-(izopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftilenă-2-carboxamidă.

15. O compoziție farmaceutică cuprinzând: o cantitate eficientă din cel puțin un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-14 și cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic.

16. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-14 pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect care suferă de, sau este diagnosticat cu o boală, tulburare, sau afecțiune medicală mediată de activitatea tirozin kinazei Bruton, cuprinzând administrarea la un subiect care are nevoie de un astfel de tratament a unei cantități eficiente din cel puțin un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1-14.

17. Un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările 1 până la 14, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în:

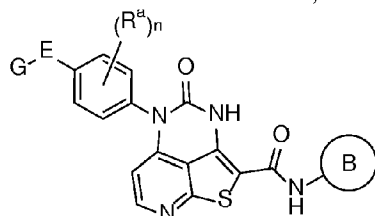
(i) o metodă de tratare a cancerului la un subiect cuprinzând administrarea către subiect a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 14, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia, opțional în care cancerul este limfom cu celule de manta, leucemie limfocitară cronică, macroglobulinemie, sau mielom multiplu; sau

(ii) o metodă de tratare a lupusului eritematos sistemic la un subiect cuprinzând administrarea către subiect a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 14, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia; sau

(iii) o metodă de tratare a tulburării pemfigus sau a tulburării pemfigoide la un subiect cuprinzând administrarea către subiect a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 14, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia; sau

(iv) o metodă de tratare a artritei reumatoide la un subiect cuprinzând administrarea către subiect a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 14, sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia.

18. Un compus conform revendicării 1: (i) având structura cu formula (IIa), și săruri acceptabile farmaceutic a acestuia,



(IIa)

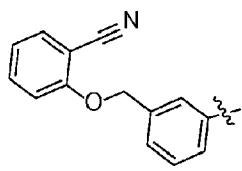
în care

R^a este selectat din grupul constând din: H, Cl și CH₃;

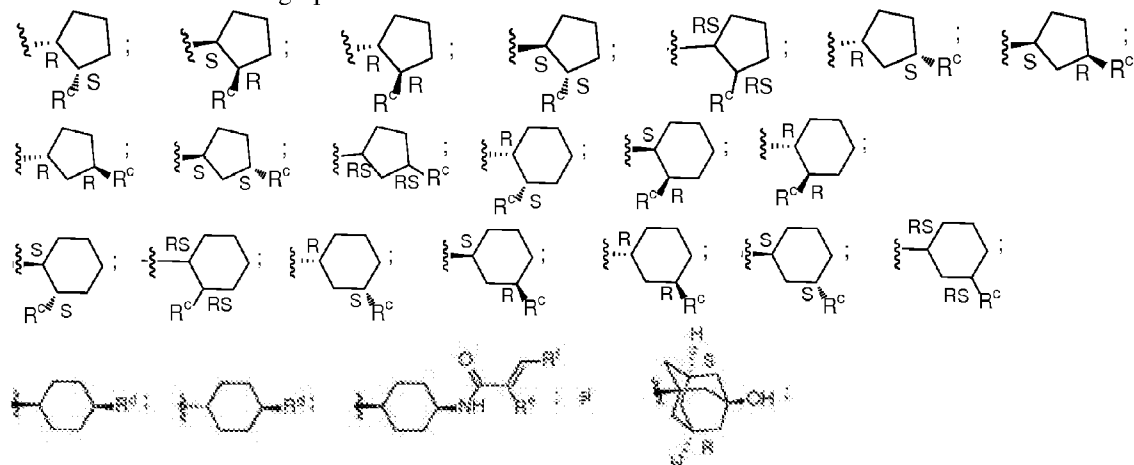
n este 0 sau 1;

E este O;

G este selectat din grupul constând din: alchil C₁₋₆, fenil, piridil, piridil substituit cu CH₃, pirimidinil, piridazinil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, și



Inelul B este selectat din grupul constand din:



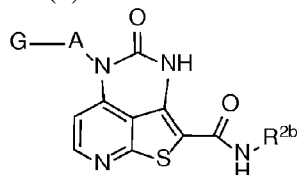
R^c este selectat din grupul constand din: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț-butil*), NH(C=O)alchil C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, și NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂;

R^d este selectat din grupul constand din: OH, OCH₃, CN, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț-butil*), NH(C=O)alchil C₁₋₃, și NH(C=O)CH=CH₂;

R^e este H sau CN; și

R^f este selectat din grupul constand din: CH₂NH₂, CH₂NH(CH₃), CH₂N(CH₃)₂, și ciclopropil;

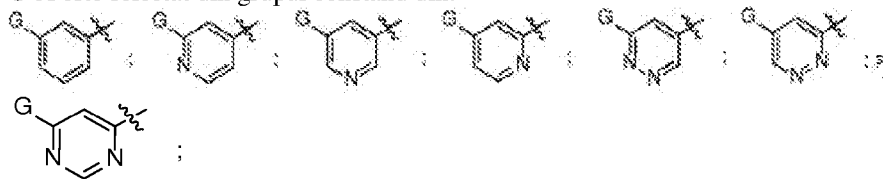
sau (ii) având structura cu formula (IIb), și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia,



(IIb)

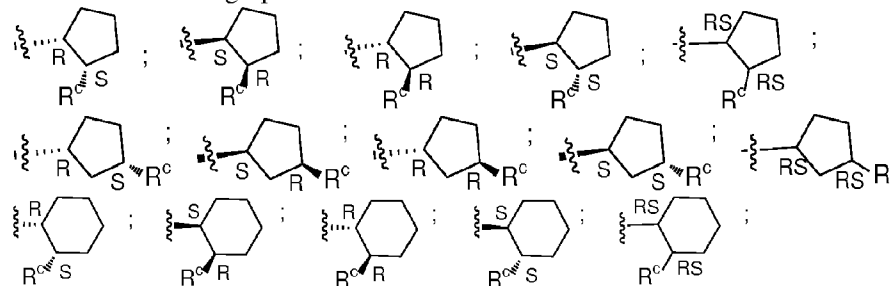
in care

G-A este selectat din grupul constand din:



G este selectat din grupul constand din: alchil C₁₋₆, cicloalchil C₃₋₆, fenil, și piridil.

R^{2b} este selectat din grupul constand din:

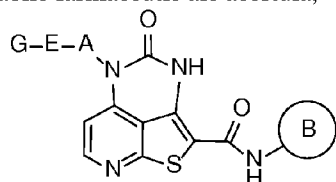




și

R^c este selectat din grupul constând din: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț-butil*), NH(C=O)alchil C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, și NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂;

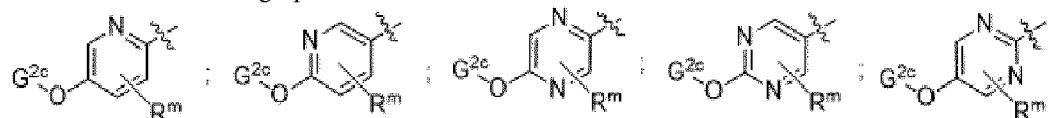
sau (iii) având structura cu formula (IIc), și stereoizomeri, variante izotopice, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia,



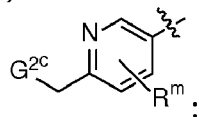
(IIc)

in care

G-E-A este selectat din grupul constând din:

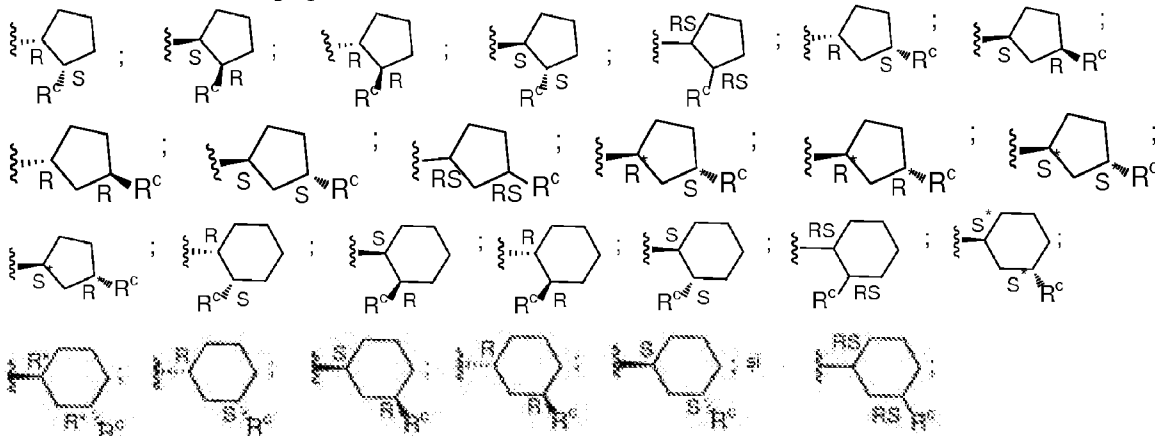


și



unde G^{2c} este selectat din grupul constând din: alchil C₁₋₆, fenil, pirimidinil, piridil, piridil substituit cu CH₃, și cicloalchil C₃₋₆; și R^m este H sau CH₃;

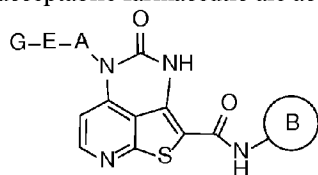
Inelul B este selectat din grupul constând din:



și

R^c este selectat din grupul constând din: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terț-butil*), NH(C=O)alchil C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, și NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

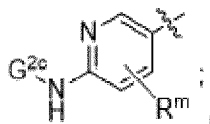
19. Un compus având structura cu formula (IIc), și stereoizomeri, variante izotopice, și săruri acceptabile farmaceutic ale acestuia,



(IIc)

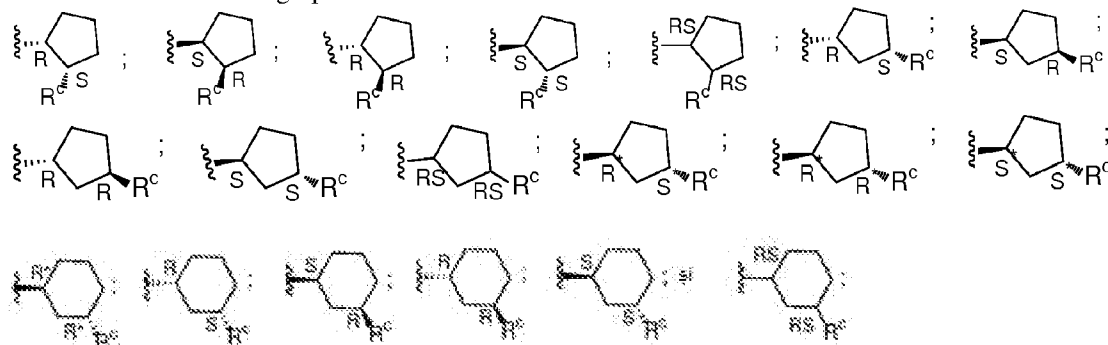
in care

G-E-A este:

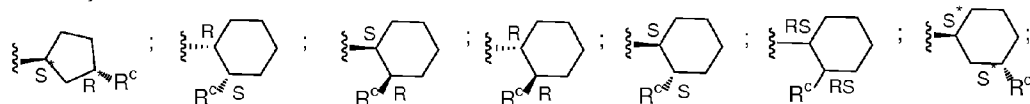


unde G^{2c} este selectat din grupul constand din: alchil C_{1-6} , fenil, pirimidinil, piridil, piridil substituit cu CH_3 , și cicloalchil C_{3-6} ; și R^m este H sau CH_3 ;

Inelul B este selectat din grupul constand din:



Și



R^c este selectat din grupul constand din: OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2\text{-}terf\text{-}butil)$, $NH(C=O)alchil\ C_{1-3}$, $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, și $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$.