



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112018011526-6 B1

(22) Data do Depósito: 09/12/2016

(45) Data de Concessão: 27/02/2024

(54) Título: COMPOSTO POLICÍCLICO COMO INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE DE BRUTON, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

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

(30) Prioridade Unionista: 10/12/2015 US 62/265,836.

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA NV.

(72) Inventor(es): NIDHI ARORA; GENESIS M. BACANI; JOSEPH KENT BARBAY; SCOTT D. BEMBENEK; MIN CAI; WEI CHEN; CHARLOTTE POOLEY DECKHUT; JAMES P. EDWARDS; BRAHMANANDA GHOSH; KEVIN D. KREUTTER; GANG LI; MARK S. TICHENOR; JENNIFER D. VENABLE; JIANMEI WEI; JOHN J. M. WIENER; YAO WU; KUN XIAO; FEIHUANG ZHANG; YAOPING ZHU.

(86) Pedido PCT: PCT US2016065954 de 09/12/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/100662 de 15/06/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/06/2018

(57) Resumo: COMPOSTOS POLICÍCLICOS COMO INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE DE BRUTON. A presente descrição refere-se a compostos da Fórmula (I) como inibidores de quinase de Bruton e sua preparação, bem como composições que compreendem compostos da Fórmula (I).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO POLICÍCLICO COMO INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE DE BRUTON, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

CAMPO DA TÉCNICA

[0001] A presente revelação é direcionada a inibidores de quinase de tirosina de moléculas pequenas.

ANTECEDENTES

[0002] A artrite reumatoide ("RA", "rheumatoid arthritis") é um distúrbio inflamatório crônico, autoimune, que afeta o revestimento das articulações, causando inchaço doloroso que pode resultar em erosão óssea e deformação das articulações. A RA apresenta um impacto social significativo - ela tem uma prevalência relativamente alta (cerca de 1% da população dos Estados Unidos sofre de RA), produz danos irreversíveis e tem uma ocorrência generalizada de comorbidades. Embora muitos pacientes se beneficiem dos medicamentos biológicos e das moléculas pequenas atualmente disponíveis no mercado, a maioria dos pacientes ainda sofre com a dor crônica e inflamação da doença.

[0003] O câncer, em particular o linfoma de células do manto, a leucemia linfocítica crônica, a macroglobulinemia e o mieloma múltiplo, continua a afligir os pacientes. Tratamentos alternativos e eficazes de câncer ainda são necessários.

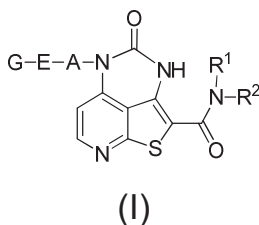
[0004] A tirosina quinase de Bruton humana ("Btk") é uma proteína de ~76 kDa que pertence à família Tec de tirosinas quinases não receptoras. As quinases Tec formam a segunda maior família de tirosinas quinases citoplasmáticas em células de mamíferos, que consiste em quatro outros membros em adição a BTK: o epônimo quinase TEC, ITK, TXK/RLK e BMX. As quinases Tec são conservadas ao longo do processo evolutivo de vertebrados. Elas estão relacionadas a, mas estruturalmente distintas das, famílias de quinase Src e Syk maiores. As pro-

teínas da família Tec são expressas com abundância nos tecidos hematopoiéticos e desempenham papéis importantes no crescimento e diferenciação de células sanguíneas e endoteliais em mamíferos.

[0005] Com base na expressão de Btk dos estudos IHC descritos na técnica, a inibição de Btk tem o potencial de modular a biologia associada a células B, macrófagos, mastócitos, osteoclastos e micropartículas com formato de plaqueta. Corneth, O.B., et al. Curr. Dev. Microbiol. Immunol. *BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 5 de setembro de 2015. O papel das células B na artrite reumatoide é apoiado pelo benefício terapêutico apresentado em procedimentos clínicos sobre a depleção de células B com Rituximab™. Uma vez que os anticorpos autorreativos desempenham um papel de importância crítica na inflamação sinovial, a modulação terapêutica do compartimento das células B é um mecanismo atraente para tratar a RA inicial e potencialmente modular a doença nos estágios iniciais. A depleção de células B em modelos murinos, como artrite induzida por colágeno (CIA, "collagen-induced arthritis"), evita o desenvolvimento da artrite. Svensson, et al. (1998) B cell-deficient mice do not develop type II collagen-induced arthritis (CIA). *Clin Exp Immunol* **111**, 521 a 526.

SUMÁRIO

[0006] A presente revelação é direcionada aos compostos da Fórmula I:



na qual:

R¹ é H ou alquila C₁₋₆;

R² é selecionado do grupo que consiste em: alquilC₀₋₆-cicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, cada um

independentemente selecionado do grupo que consiste em: $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$; NR^6R^7 ; OH; CN; oxo; O-alquila C_{1-6} ; halogênio; alquila C_{1-6} ; haloalquila C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -OH; cicloalquila C_{3-6} ; alquilarila C_{1-6} ; SO_2 -alquila C_{1-6} ; SO_2 -alquenila C_{2-6} ; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquilC}_{1-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-6}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-alquila C}_{1-6}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)H}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-haloalquila C}_{1-6}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquinila}$;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-arila C}_{6-10}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-heteroarila}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquil C}_{1-6}\text{-CN}$;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-alquilC}_{1-6}\text{-OH}$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquilC}_{1-6}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-6}$;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-alquilC}_{1-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquilC}_{1-6}\text{-O-alquila C}_{1-6}$ em que o alquil C_{1-6} é opcionalmente substituído com OH, O-alquila C_{1-6} , ou NR^6R^7 ; e

$\text{NR}^8\text{-C(O)-alquilC}_{0-6}\text{-heterocicloalquila}$ em que o alquil C_{0-6} é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} ;

sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; C(O)H ; e CN;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em: H, CN, halogênio, haloalquila C_{1-6} , e alquila C_{1-6} ;

R^4 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; alquil $\text{C}_{0-6}\text{-NR}^6\text{R}^7$; alquil $\text{C}_{1-6}\text{-OH}$; alquil $\text{C}_{0-6}\text{-cicloalquila C}_{3-6}$ opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} ; halogênio; alquila C_{1-6} ; O-alquila C_{1-6} ; alquil $\text{C}_{1-6}\text{-O-alquila C}_{1-6}$;

alquil $\text{C}_{1-6}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-6}$; alquil $\text{C}_{0-6}\text{-heterocicloalquila}$ opcionalmente substituída com $\text{C(O)alquila C}_{1-6}$ ou alquila C_{1-6} ; alquil $\text{C}_{1-6}\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_{1-6}$;

alquil $\text{C}_{1-6}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-6}$; $\text{-NHC(O)-alquila C}_{1-6}$; e -grupo conector-PEG-Biotina;

R^8 é H ou alquila C_{1-6} ;

ou R^1 e R^2 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel pirrolidinila opcionalmente substituído com NR^6R^7 , em que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H; alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} ; e $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, em que R^8 é H; R^3 é H ou CN; R^4 é H; e R^5 é H ou ciclopropila

A é selecionado do grupo que consiste em: uma ligação; piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d][1,3]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; e pirazolila; sendo que a A é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: alquila C_{1-6} ; halogênio; SF_5 ; O-alquila C_{1-6} ; $C(O)$ -alquila C_{1-6} ; e haloalquila C_{1-6} ;

E é selecionado do grupo que consiste em: O, uma ligação, $C(O)-NH$, CH_2 , e CH_2-O ;

G é selecionado do grupo que consiste em: H; cicloalquila C_{3-6} ; fenila; tiofenila; alquila C_{1-6} ; pirimidinila; piridila; piridazinila; benzo-furanila; haloalquila C_{1-6} ; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; fenil- CH_2-O -fenila; alquil $C_{1-6}-O$ -alquila C_{1-6} ; NR^6R^7 ; SO_2 -alquila C_{1-6} ; e OH; sendo que a fenila; piridila; piridazinila; benzofuranila; ou tiofenila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: halogênio; alquila C_{1-6} ; haloalquila C_{1-6} ; O-haloalquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; O-alquila C_{1-6} ; CN; OH; alquil $C_{1-6}-O$ -alquila C_{1-6} ; $C(O)-NR^6R^7$; e $C(O)$ -alquila C_{1-6} ; e

estereoisômeros e variantes isotópicas dos mesmos; e

ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0007] Composições compreendendo os compostos da Fórmula I são também descritas. Métodos de uso dos compostos da Fórmula (I)

estão também dentro do escopo da revelação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0008] A revelação pode ser compreendida mais completamente por referência à descrição apresentada a seguir, incluindo o seguinte glossário de termos e os exemplos na conclusão. Deve-se considerar que certas características das composições e dos métodos revelados que são, para maior clareza, descritos aqui no contexto de aspectos separados, podem também ser fornecidas em combinação em um único aspecto. Inversamente, várias características das composições e métodos revelados que são, por brevidade, descritos no contexto de um único aspecto, podem também ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação.

[0009] O termo "alquila", quando usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono ("C₁₋₁₂"), de preferência de 1 a 6 átomos de carbono ("C₁₋₆"), na cadeia. Exemplos de grupos alquila incluem (Me, alquila C₁), etila (Et, alquila C₂), n-propila (alquila C₃), isopropila (alquila C₃), butila (alquila C₄), isobutila (alquila C₄), sec-butila (alquila C₄), terc-butila (alquila C₄), pentila (alquila C₅), isopentila (alquila C₅), terc-pentila (alquila C₅), hexila (alquila C₆), iso-hexila (alquila C₆), e grupos que à luz dos versados na técnica e dos ensinamentos aqui fornecidos seriam considerados equivalentes a qualquer um dos exemplos anteriormente mencionados.

[0010] Quando uma faixa de átomos de carbono é usada na presente invenção, por exemplo C₁₋₆, todas as faixas, bem como números individuais de átomos de carbono, são abrangidas. Por exemplo, "C₁₋₃" inclui C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂, e C₃.

[0011] O termo "alquila C₁₋₆" refere-se a um grupo conector alifático tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, CH₂, CH(CH₃), CH(CH₃)-CH₂, e C(CH₃)₂-. O termo "-alquilC₀-" refere-se a

uma ligação. Em alguns aspectos, a alquila C_{1-6} pode ser substituída com um grupo oxo ou um grupo OH.

[0012] O termo "alquenila," quando usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a cadeias carbônicas lineares e ramificadas tendo de 2 a 12 átomos de carbono (" C_{2-12} "), de preferência 2 a 6 átomos de carbono (" C_{2-6} "), sendo que a cadeia de carbono contém ao menos uma, de preferência uma a duas, mais preferencialmente uma ligação dupla. Por exemplo, as porções alquenila incluem, mas não se limitam a, alila, 1-propen-3-ila, 1-buten-4-ila, propa-1,2-dien-3-ila, e similares.

[0013] O termo "alquinila", quando usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a cadeias carbônicas lineares e ramificadas tendo de 2 a 12 átomos de carbono (" C_{2-12} "), de preferência 2 a 6 átomos de carbono (" C_{2-6} "), sendo que a cadeia de carbono contém ao menos uma, de preferência uma a duas, mais preferencialmente uma ligação tripla. Por exemplo, as porções alquinila incluem, mas não se limitam a, vinila, 1-propin-3-ila, 2-butin-4-ila, e similares.

[0014] O termo "arila" refere-se a grupos aromáticos carbocíclicos tendo de 6 a 10 átomos de carbono (" C_{6-10} ") como fenila, naftila, e similares.

[0015] O termo "cicloalquila" refere-se a grupos hidrocarboneto não aromáticos monocíclicos tendo de 3 a 10 átomos de carbono (" C_{3-10} "), de preferência de 3 a 6 átomos de carbono (" C_{3-6} "). Exemplos de grupos cicloalquila incluem, por exemplo, ciclopropila (C_3), ciclobutila (C_4), ciclopentila (C_5), ciclo-hexila (C_6), 1-metilciclopropila (C_4), 2-metilciclopentila (C_4), adamantanila (C_{10}), e similares.

[0016] O termo "heterocicloalquila" refere-se a qualquer estrutura de anel saturado, monocíclico ou bicíclico de cinco a dez membros contendo ao menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em O, N e S. O grupo heterocicloalquila pode ser fixado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono de anel de modo que o resultado seja uma

estrutura estável. Exemplos de grupos heterocicloalquila adequados incluem, mas não se limitam a, azepanila, aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, dioxolanila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperazinila, piperidinila, dioxanila, morfolinila, ditianila, tiomorfolinila, oxazepanila, oxiranila, oxetanila, quinuclidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, piperazinila, hexa-hidro-5H-[1,4]dioxino[2,3-c]pirrolila, benzo[d][1,3]dioxolila, e similares.

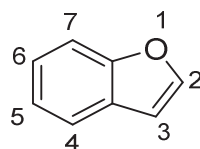
[0017] O termo "heteroarila" refere-se a uma estrutura mono ou bicíclica de anel aromático que inclui átomos de carbono como também até quatro heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os anéis heteroarila podem incluir um total de 5, 6, 9 ou 10 átomos de anel ("C₅₋₁₀"). Exemplos de grupos heteroarila incluem, mas não se limitam a, pirrolila, furila, tienila, oxazolila, imidazolila, purazolila, isoxazolila, isotiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piranila, furazanila, indolizinila, indolila, isoindolinila, indazolila, benzofurila, benzotienila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, isohiazolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, e similares.

[0018] O termo "halogênio" representa cloro, flúor, bromo ou iodo. O termo "halo" representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

[0019] O termo "haloalquila" refere-se a uma porção alquila em que um ou mais dos átomos de hidrogênio foi substituído com um ou mais átomos de halogênio. Um substituinte exemplificador é flúor. Os grupos haloalquila preferenciais da revelação incluem grupos alquila tri-halogeados como grupos fluorometila.

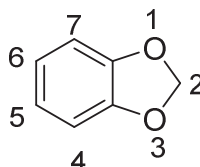
[0020] O termo "oxo" refere-se a uma porção =O, em que dois hidrogênios do mesmo átomo de carbono foram substituídos por uma carbonila. Por exemplo, uma porção pirrolidinila substituída com oxo pode ser uma porção pirrolidin-2-ona ou uma porção de pirrolidin-3-ona.

[0021] O termo "benzofuranila" representa a seguinte porção:

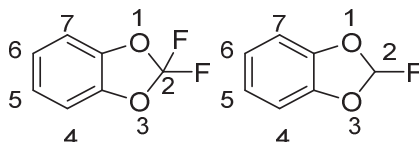


[0022] A porção benzofuranila pode ser fixada através de qualquer um dos átomos de carbono na posição 2, 3, 4, 5, 6 ou 7.

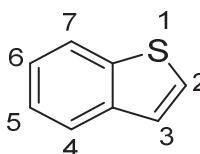
[0023] O termo "benzo[d][1,3]dioxolila" representa a seguinte porção:



[0024] A porção benzo[d][1,3]dioxolila pode ser fixada através de qualquer um dos átomos de carbono na posição 2, 4, 5, 6 ou 7. Nesses aspectos em que a "porção benzo[d][1,3]dioxolila é substituída com halogênio", as seguintes porções são preferenciais:

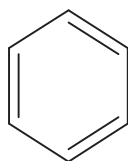


[0025] O termo "benzotiofenila" representa a seguinte porção:



[0026] A porção benzotiofenila pode ser fixada através de qualquer um dos átomos de carbono na posição 2, 3, 4, 5, 6 ou 7.

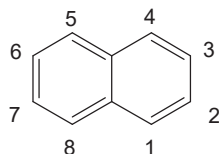
[0027] O termo "fenila" representa a seguinte porção:



[0028] A porção fenila pode ser fixada através de qualquer um dos átomos de carbono.

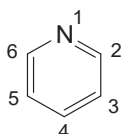
[0029] O termo "naftalenila" (isto [e, naftila) representa a seguinte

porção:



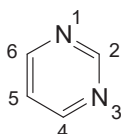
[0030] A porção naftalenila pode ser fixada através de qualquer um dos átomos de carbono na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8.

[0031] O termo "piridila" representa a seguinte porção:



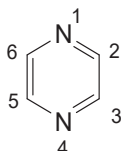
[0032] A porção piridila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 2-, 3-, 4-, 5- ou 6-.

[0033] O termo "pirimidinila" representa a seguinte porção:



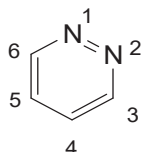
[0034] A porção pirimidinila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 2-, 4-, 5- ou 6-.

[0035] O termo "pirazinila" representa a seguinte porção:



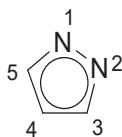
[0036] A porção pirazinila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 2-, 3-, 5- ou 6-.

[0037] O termo "piridazinila" representa a seguinte porção:



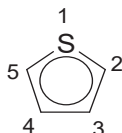
[0038] A porção piridazinila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 3-, 4-, 5- ou 6-.

[0039] O termo "pirazolila" representa a seguinte porção:



[0040] A porção pirazolila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-.

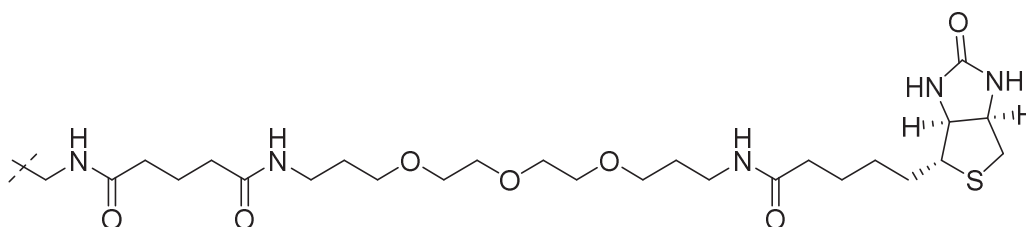
[0041] O termo "tiofenila" representa a seguinte porção:



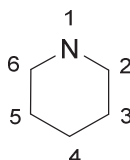
[0042] A porção tiofenila pode ser ligada através de qualquer um dos átomos de carbono na posição 2, 3, 4, ou 5.

[0043] O termo "grupo conector-PEG-Biotina" refere-se a uma porção que compreende

–grupo conector-PEG-CH₂-NH-biotinila. Os compostos da revelação que incluem uma porção grupo conector-PEG-Biotina podem ser usados de acordo com qualquer um dos métodos aqui descritos. Alternativamente, os compostos da invenção que incluem uma porção grupo conector-PEG-Biotina podem ser usados como sondas diagnósticas de acordo com métodos conhecidos na técnica. Grupos conectores preferenciais são conhecidos na técnica, sendo preferencial o grupo conector –CH₂-NHC(O)-(CH₂)₃-C(O)-NH-CH₂-. As porções PEG preferenciais incluem ao menos duas ou três porções de repetição –CH₂-CH₂-O-. Uma porção grupo conector-PEG-Biotina preferencial é

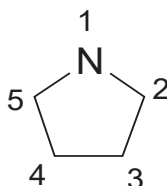


[0044] O termo "piperidinila" representa a seguinte porção:



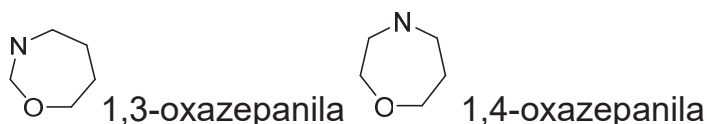
[0045] Quando a porção piperidinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, conforme permitido.

[0046] O termo "pirrolidinila" representa a seguinte porção:



[0047] Quando a porção piperidinila é substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, ou 5, conforme permitido.

[0048] O termo "oxazepanila" refere-se a uma porção heterocicloalquila de 7 membros que tem um átomo de nitrogênio de anel e um átomo de oxigênio de anel. Exemplos incluem porções de 1,3 oxazepanila e 1,4 oxazepanila



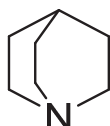
[0049] Quando a porção oxazepanila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono de anel ou através do átomo de nitrogênio de anel, conforme permitido.

[0050] O termo "aziridinila" representa uma porção heterocicloalquila de 3 membros que tem um nitrogênio de anel. Quando a porção aziridinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono de anel ou através do átomo de nitrogênio de anel, conforme permitido.

[0051] O termo "azetidinila" representa uma porção heterocicloalquila de 4 membros que tem um nitrogênio de anel. Quando a porção azetidinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono ou através do átomo de nitrogênio, conforme permitido.

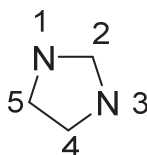
[0052] O termo "azepanila" representa uma porção heterocicloalquila de 7 membros que tem um nitrogênio de anel. Quando a porção azepanila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono ou através do átomo de nitrogênio, conforme permitido.

[0053] O termo "quinuclidinila" representa a seguinte porção:



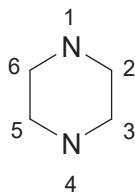
[0054] Na revelação, quando a porção quinuclidinila é um substituinte, ela pode ser fixada ao composto da Fórmula (I) através de qualquer um dos átomos de carbono de anel.

[0055] O termo "imidazolidinila" representa a seguinte porção:



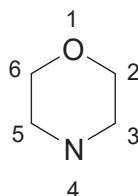
[0056] Quando a porção imidazolidinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, ou 5, conforme permitido.

[0057] O termo "piperazinila" representa a seguinte porção:



[0058] Quando a porção piperazinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, conforme permitido.

[0059] O termo "morfolinila" representa a seguinte porção:



[0060] Quando a porção morfolinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer um dos átomos na posição 2, 3, 4, 5, ou 6, conforme permitido.

[0061] O termo "tetra-hidropiranila" representa uma porção heterocicloalquila de 6 membros que tem um oxigênio de anel. A porção tetra-hidropiranila pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono no anel.

[0062] O termo "tetra-hidrofuranila" representa uma porção heterocicloalquila de 5 membros que tem um oxigênio de anel. A porção tetra-hidrofuranila pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono no anel.

[0063] Como usado na presente invenção, o termo "composto(s) da Fórmula (I)" inclui os compostos da "Fórmula (I)", bem como os compostos de qualquer dos subgêneros da Fórmula (I).

[0064] "Farmaceuticamente aceitável" significa aprovado ou passível de aprovação por um órgão fiscalizador do governo federal ou estadual ou órgão correspondente em outros países além dos Estados Unidos, ou que é mencionado na farmacopeia dos Estados Unidos ou outra farmacopeia reconhecida de modo geral para uso em animais, mais particularmente em humanos.

[0065] "Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal de um composto da revelação que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto original. Em particular, tais sais são não-tóxicos e podem ser ácido inorgânico ou orgânico sais de adição e sais básicos de adição. Especificamente, tais sais incluem: (1) sais de adição ácidos, formados com ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou formados com ácidos orgânicos como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico,

ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido benzoico 3-(4-hidroxibenzoíla), ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glico-heptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laruilsulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico e similares; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto-mãe ou é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon metálico alcalino, um íon alcalino-terroso ou um íon de alumínio; ou se coordena com uma base orgânica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e similares. Os sais incluem, ainda, somente a título de exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquil amônio e similares; e quando o composto contém uma funcionalidade básica, os sais de ácidos orgânicos não tóxicos ou de ácidos inorgânicos, como cloridrato, bromidrato, tartarato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e similares.

[0066] "Veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual o composto da revelação é administrado. Um "excipiente farmacêuticamente aceitável" refere-se a uma substância que é não tóxica, biologicamente tolerável e, de outro modo, biologicamente adequada para administração a um indivíduo, como uma substância inerte, adicionado a uma composição farmacológica ou, de outro modo, usado como um veículo, carreador ou diluente para facilitar administração de um agente e que é compatível com isto. Exemplos de excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados de celulose, gelatina, óleos vegetais e polietileno glicóis.

[0067] "Indivíduo" inclui humanos. Os termos "humano", "paciente" e "indivíduo" são aqui usados de forma intercambiável.

[0068] "Tratar" ou "tratamento" de qualquer doença ou distúrbio, refere-se, em uma modalidade, a atenuar a doença ou distúrbio (isto é, interrompendo ou reduzindo o desenvolvimento da doença ou de ao menos um dos sintomas clínicos da doença). Em uma outra modalidade "tratar" ou "tratamento" refere-se a atenuar ao menos um parâmetro físico, que pode não ser discernível pelo indivíduo. Em ainda outra modalidade, "tratar" ou "tratamento" refere-se a modular a doença ou distúrbio, tanto fisicamente, (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), quanto psicologicamente (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em ainda outra modalidade, "tratar" ou "tratamento" refere-se a protelar o início da doença ou distúrbio.

[0069] "Compostos da presente revelação" e expressões equivalentes são considerados como englobando compostos da Fórmula (I) conforme descrito aqui, cuja expressão inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos, por exemplo, hidratos, onde o contexto permitir. De modo similar, a referência a intermediários, quer sejam ou não reivindicados, devem englobar seus sais e solvatos, quando o contexto permitir.

[0070] Como usado aqui, o termo "variante isotópica" refere-se a um composto que contém proporções não-naturais de isótopos em um ou mais dos átomos que constituem tal composto. Por exemplo, uma "variante isotópica" de um composto pode ser radiomarcada, isto é, conter um ou mais isótopos não radioativos, como, por exemplo, deutério (^2H ou D), carbono-13 (^{13}C), nitrogênio-15 (^{15}N), ou similares. Ficará entendido que, em um composto em que tal substituição isotópica é feita, os átomos a seguir, quando presentes, podem variar, de forma que, por exemplo, qual hidrogênio pode ser $^2\text{H}/\text{D}$, qualquer carbono pode ser ^{13}C , ou qualquer nitrogênio pode ser ^{15}N , e a presença e colocação de tais

átomos pode ser determinada à luz da técnica. De modo semelhante, a revelação pode incluir a preparação de variantes isotópicas com radioisótopos, no caso, por exemplo, quando os compostos resultantes podem ser usados para estudos de distribuição de drogas e/ou tecido de substrato. Compostos radiomarcados da revelação podem ser usados em métodos para diagnóstico como tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT). Isótopos radioativos trítio, *isto é*, ^3H , e carbono-14, *isto é*, ^{14}C , são particularmente úteis devido à facilidade de incorporação e meios prontos de detecção. Adicionalmente, os compostos podem ser preparados e substituídos com isótopos emissores de pósitrons, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , e seriam úteis nos estudos da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato.

[0071] Todas as variantes isotópicas dos compostos da revelação, radioativas ou não, são destinadas a ser abrangidas dentro do escopo da revelação.

[0072] Fica também entendido que compostos que têm a mesma fórmula molecular, porém diferem na natureza ou sequência da ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço, são denominados "isômeros". Isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são chamados de "estereoisômeros", por exemplo, diastereômeros, enantiômeros, e atropisômeros.

[0073] Estereoisômeros que não são imagens em espelho uns dos outros são denominados "diastereômeros" e aqueles que são imagens em espelho não-sobreponíveis uns dos outros são denominados "enantiomêros". Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, é ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiomêros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciamento R-e S- de Cahn e Prelog, ou pela maneira na qual a molécula

gira o plano da luz polarizada e designada como dextrorrotatória ou levorotatória (*isto é*, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma mistura dos mesmos. Uma mistura contendo proporções iguais de enantiômeros é denominada de "mistura racêmica".

[0074] "Atropisômeros" referem-se a estereoisômeros que surgem devido à rotação impedida ao redor de uma única ligação.

[0075] "Tautômeros" referem-se a compostos que são formas intercambiáveis de uma estrutura de composto específico e que podem variar no deslocamento dos átomos de hidrogênio e elétrons. Assim, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons π e um átomo (normalmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros, porque são rapidamente interconvertidos pelo tratamento com ácido ou base. Um outro exemplo de tautomerismo são as formas aci-e nitro de fenila nitrometano, que são de modo semelhante formadas pelo tratamento com ácido ou base.

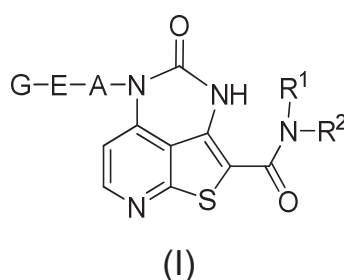
[0076] As formas tautoméricas podem ser relevantes para a obtenção da reatividade química ideal e atividade biológica de um composto de interesse.

[0077] Os compostos desta revelação podem possuir um ou mais centros assimétricos; tais compostos podem, portanto, ser produzidos como estereoisômeros (*R*)-ou (*S*) individuais ou como uma mistura dos mesmos.

[0078] Exceto onde indicado em contrário, a descrição ou nomenclatura de um composto específico no relatório descritivo e nas reivindicações destina-se a incluir os enantiômeros individuais e as misturas, racêmicas ou caso contrário, dos mesmos. Na presente revelação, qualquer valência aberta que aparece em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio em qualquer estrutura aqui descrita indica a presença de

um átomo de hidrogênio. Onde um centro quiral existe em uma estrutura, mas nenhuma estereoquímica específica é mostrada para aquele centro, ambos os enantiômeros, separadamente ou como uma mistura, são abrangidos por essa estrutura. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica.

[0079] A presente revelação é direcionada aos compostos da Fórmula I:



na qual:

R^1 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em: alquil C_{0-6} -cicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; oxo; O-alquila C_{1-6} ; halogênio; alquila C_{1-6} ; haloalquila C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -OH; cicloalquila C_{3-6} ; alquilarila C_{1-6} ; SO_2 -alquila C_{1-6} ; SO_2 -alquenila C_{2-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} ; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} ; $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquinila;

$NR^8-C(O)$ -arila C_{6-10} ; $NR^8-C(O)$ -heteroarila; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -CN; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -OH; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , sendo que o alquil C_{1-6} é opcionalmente substituído com um membro selecionado do grupo que consiste em: OH, O-alquila C_{1-6} , e NR^6R^7 ; e

$NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-6} -heterocicloalquila em que o alquil C_{0-6} é

opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆;

sendo que R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, C(O)H, e CN;

R³ é selecionado do grupo que consiste em: H, CN, halogênio, haloalquila C₁₋₆, e alquila C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-OH; alquilC₀₋₆-cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; halogênio; alquila C₁₋₆; O-alquila C₁₋₆; NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆;

alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆; alquilC₀₋₆-heterocicloalquila opcionalmente substituída com C(O)alquila C₁₋₆ ou alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆;

alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; NHC(O)-alquila C₁₋₆; e grupo conector-PEG-Biotina;

R⁸ é H ou alquila C₁₋₆;

A é selecionado do grupo que consiste em: uma ligação; piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d][1,3]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; e pirazolila; opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: alquila C₁₋₆; halogênio; SF₅; O-alquila C₁₋₆; C(O)-alquila C₁₋₆; e haloalquila C₁₋₆;

E é selecionado do grupo que consiste em: O, uma ligação, C(O)-NH, CH₂, e CH₂-O;

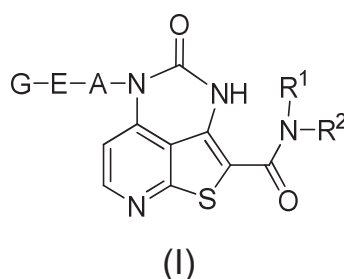
G é selecionado do grupo que consiste em: H; cicloalquila C₃₋₆; fenila; tiofenila; alquila C₁₋₆; pirimidinila; piridila; piridazinila; benzo-furanila; haloalquila C₁₋₆; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; fenil-CH₂-O-fenila; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂-alquila C₁₋₆; e OH; sendo que a fenila, piridila, piridazinila, benzofuranila,

ou tiofenila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: halogênio; alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, O-alquila C₁₋₆, CN, OH, alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, C(O)-NR⁶R⁷, e C(O)-alquila C₁₋₆; e

estereoisômeros e variantes isotópicas dos mesmos; e

ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0080] A presente revelação é também direcionada a compostos da Fórmula (I):



na qual:

R¹ é H ou alquila C₁₋₆;

R¹ e R², juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados, formam um anel opcionalmente substituído que é um anel pirrolidinila ou um anel piperidinila;

sendo que o anel pirrolidinila ou o anel piperidinila formados a partir da união de R¹ e R² são opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); NR⁶R⁷; OH; CN; oxo; O-alquila C₁₋₆; halogênio; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-OH; cicloalquila C₃₋₆; alquilarila C₁₋₆; SO₂-alquila C₁₋₆; SO₂-alquenila C₂₋₆; -NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-O-alquila C₁₋₆;

NR⁸-C(O)-cicloalquila C₃₋₆; NR⁸-C(O)H; NR⁸-C(O)-alquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-cicloalquila C₃₋₆; NR⁸-C(O)-haloalquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alquinila; NR⁸-C(O)-arila C₆₋₁₀; NR⁸-C(O)-heteroarila; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-CN; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-OH; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-O-alquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-O-

alquila C₁₋₆ sendo que o alquilC₁₋₆- é opcionalmente substituído com OH, O-alquila C₁₋₆, ou NR⁶R⁷; e

NR⁸-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila em que o alquilC₀₋₆ é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆;

sendo que R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, C(O)H, e -CN;

R³ é selecionado do grupo que consiste em: H, CN, halogênio, haloalquila C₁₋₆, e alquila C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-OH; alquilC₀₋₆-cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; halogênio; alquila C₁₋₆; -O-alquila C₁₋₆; NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆;

alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆; alquilC₀₋₆-heterocicloalquila opcionalmente substituída com C(O)alquila C₁₋₆ ou alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆;

alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; NHC(O)-alquila C₁₋₆; ou grupo conector-PEG-Biotina;

R⁸ é H ou alquila C₁₋₆;

A é selecionado do grupo que consiste em: uma ligação; piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d][1,3]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; pirazolila; opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁₋₆, halogênio, SF₅, O-alquila C₁₋₆, C(O)-alquila C₁₋₆, e haloalquila C₁₋₆;

E é selecionado do grupo que consiste em: O, uma ligação, C(O)-NH, CH₂, e CH₂-O;

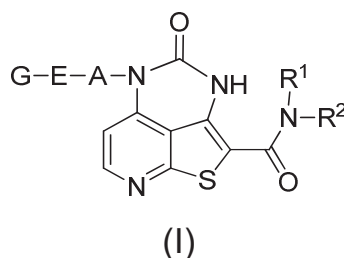
G é selecionado do grupo que consiste em: H; cicloalquila

C₃₋₆; fenila; tiofenila; alquila C₁₋₆; pirimidinila; piridila; piridazinila; benzo-furanila; -haloalquila C₁₋₆; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; fenil-CH₂-O-fenila; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂-alquila C₁₋₆; ou OH; sendo que a fenila, piridila, piridazinila, benzo-furanila, ou tiofenila é opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, O-alquila C₁₋₆, CN, OH, alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, C(O)-NR⁶R⁷, e C(O)-alquila C₁₋₆; e

estereoisômeros e variantes isotópicas dos mesmos; e

ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0081] A presente revelação é também direcionada a compostos da Fórmula (I):



na qual:

R¹ é H;

R² é selecionado do grupo que consiste em: CH₂-ciclo-hexila, sendo que a ciclo-hexila é opcionalmente substituída com OH; 3-hidroxiadamantan-1-ila; e cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: OH, halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, Oalquila C₁₋₆, CN, NR⁶R⁷, NR⁸-C(O)H, NR⁸-C(O)-alquila C₁₋₆, NR⁸-C(O)-haloalquila C₁₋₆, NR⁸-C(O)-O-alquila C₁₋₆, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-OH, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷, e NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); na qual:

R³ é selecionado do grupo que consiste em: H, CN, halogênio, haloalquila C₁₋₆, e alquila C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados do

grupo que consiste em: H; alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; e -grupo conector-PEG-Biotina;

R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C₁₋₆, C(O)H, e CN; e

R⁸ é H;

ou R¹ e R², juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão fixados, formam um anel pirrolidinila opcionalmente substituído com NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em H; alquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alquila C₁₋₆; e NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), sendo que R³ é H ou CN, R⁴ é H e R⁵ é H ou ciclopropila;

A é selecionado do grupo que consiste em: piridila; fenila; pirimidinila; pirazinila; piridin-2(1H)-ona; e piridazinila; em que A é opcionalmente substituído com 1, 2, 3 ou substituintes cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, e O-alquila C₁₋₆;

E é selecionado do grupo que consiste em: O, uma ligação, e CH₂;

G é selecionado do grupo que consiste em: H; halogênio; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; NH(alquila C₁₋₆); cicloalquila C₃₋₆; fenila; pirimidinila; piridila; piridazinila; piridin-2(1H)-ona; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; e fenil-CH₂-O-fenila, em que a -O-fenila é substituída com CN; sendo que a fenila, piridila, piridazinila e piridin-2(1H)-ona é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, haloalquila OC₁₋₆ e alquila OC₁₋₆; e

estereoisômeros e variantes isotópicas dos mesmos; e

ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0082] De acordo com a revelação, R^1 é H ou alquila C_{1-6} . Em alguns aspectos, R^1 é alquila C_{1-6} , por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, ou t-butila. Em aspectos preferenciais, R^1 é H.

[0083] De acordo com a revelação, R^2 é uma porção alquil C_{0-6} -cicloalquila que pode ser não substituída. Em outros aspectos da revelação, R^2 é uma porção alquil C_{0-6} -cicloalquila substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte. Naquelas modalidades em que R^2 é alquil C_0 -cicloalquila, a cicloalquila é fixada diretamente ao composto da Fórmula (I) através de uma ligação. Em alguns aspectos em que R^2 é uma porção alquil C_{1-6} -cicloalquila, a porção cicloalquila é fixada ao composto da Fórmula (I) através de um grupo conector alifático tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono, em que o alquil C_{1-6} inclui, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $CH(CH_3)-CH_2-$, e $-C(CH_3)_2-$. Em aspectos preferenciais, R^2 é alquil C_{0-1} -cicloalquila, por exemplo alquil C_0 -cicloalquila (isto é, cicloalquila) ou alquil C_1 -cicloalquila (isto é, cicloalquila CH_2 -cicloalquila).

[0084] Em aspectos preferenciais, a porção R^2 cicloalquila é uma cicloalquila de 3, 4, 5, 6 ou 10 membros, de preferência uma cicloalquila de 5 ou 6 membros, com uma cicloalquila de 5 membros sendo da máxima preferência.

[0085] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é alquil C_{0-6} -ciclopropila, de preferência, alquil C_0 -ciclopropila ou alquil C_1 -ciclopropila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferidos, R^2 é alquil C_{0-6} -ciclopropila, de preferência,

alquil C_0 -ciclopropila ou alquil C_1 -ciclopropila, substituído com 1 ou 2 substituintes conforme aqui mencionado. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel ciclopropila.

[0086] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é alquil C_{0-6} -ciclobutila,

de preferência, alquilC_0 -ciclobutila ou alquilC_1 -ciclobutila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferidos, R^2 é alquilC_{0-6} -ciclobutila, de preferência alquilC_0 -ciclobutila ou alquilC_1 -ciclobutila, substituído com 1 ou 2 substituintes conforme aqui mencionado. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel ciclobutila.

[0087] Em aspectos preferenciais da revelação, R^2 é alquilC_{0-6} -ciclopentila, de preferência alquil_0 -ciclopentila ou alquilC_1 -ciclopentila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferidos, R^2 é alquilC_{0-6} -ciclopentila, de preferência alquilC_0 -ciclopentila ou alquilC_1 -ciclopentila, substituído com 1 ou 2 substituintes conforme aqui mencionado. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel ciclopentila.

[0088] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é alquilC_{0-6} -ciclo-hexila, de preferência, alquilC_0 -ciclo-hexila ou alquilC_1 -ciclo-hexila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é alquilC_{0-6} -ciclo-hexila, de preferência, alquilC_0 -ciclo-hexila ou alquilC_1 -ciclo-hexila, substituído com 1 ou 2 substituintes conforme aqui mencionado. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel ciclo-hexila.

[0089] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é alquilC_{0-6} -adamantanila, de preferência, alquilC_0 -adamantanila ou alquilC_1 -adamantanila, opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferidos, R^2 é alquilC_{0-6} -adamantanila, de preferência, alquilC_0 -adamantanila ou alquilC_1 -adamantanila, substituído com 1 ou 2 substituintes conforme aqui mencionado. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel adamantanila.

[0090] De acordo com a revelação, a porção R^2 cicloalquila pode ser não substituída. Em alguns aspectos, a R^2 cicloalquila é substituída

com 1, 2 ou 3 substituintes. Em aspectos preferenciais, a R^2 cicloalquila é substituída com 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte. Naqueles aspectos em que a R^2 cicloalquila é substituída, os substituintes podem ser independentemente selecionados do grupo que consiste em $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; oxo; O-alquila C_{1-6} ; halogênio;

alquila C_{1-6} ; haloalquila C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -OH; cicloalquila C_{3-6} ; alquilarila C_{1-6} ; SO_2 -alquila C_{1-6} ;

SO_2 -alquenila C_{2-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} ;

$NR^8-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} ; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} ;

$NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquinila; $NR^8-C(O)$ -arila C_{6-10} ; $NR^8-C(O)$ -heteroarila;

$NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -CN; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -OH; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} ;

$NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} sendo que o alquil C_{1-6} - é opcionalmente substituído com OH, O-alquila C_{1-6} , ou NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-6} -heterocicloalquila, sendo que o -alquil- é opcionalmente substituído com alquila

C_{1-6} ; e em que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , e R^8 são como aqui definidos.

[0091] Em alguns aspectos, a R^2 cicloalquila é substituída com uma porção oxo, por exemplo, uma porção oxo. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com uma porção oxo, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0092] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com um halogênio, por exemplo, um flúor ou cloro ou bromo. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com um ou dois halogênios, de

preferência um halogênio. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com um halogênio, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0093] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com CN. Em alguns aspectos, a R^2 cicloalquila é substituída com um ou dois CN, de preferência um CN. Naqueles aspectos em que a R^2 cicloalquila é substituída com CN, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0094] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com OH. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com um ou dois OH, de preferência um OH. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com OH, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[0095] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com NR^6R^7 sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H; alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} ; $C(O)H$; ou CN. Em aspectos preferenciais, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H ou alquila (C_{1-6}). Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com NR^6R^7 , o anel cicloalquila pode ser substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0096] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila $1-5$, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas alquilas C_{1-6} , de preferência uma alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com alquila C_{1-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de

R².

[0097] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com alquilC₁₋₆-OH, por exemplo, alquilC₁₋₅-OH, alquilC₁₋₄-OH, alquilC₁₋₃-OH, alquilC₁₋₂-OH, ou alquilC₁-OH, sendo que a porção –OH pode ser fixada a qualquer carbono do grupo alquilC₁₋₆, de preferência o ω carbono. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com um ou dois alquilC₁₋₆-OH, de preferência um alquilC₁₋₆-OH. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R² é substituída com alquilC₁₋₆-OH, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R².

[0098] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com uma ou duas O-alquilas C₁₋₆, de preferência uma O-alquila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R² é substituída com O-alquila C₁₋₆, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R².

[0099] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com uma porção cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, uma porção ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com uma ou duas cicloalquilas C₃₋₆, de preferência uma cicloalquila C₃₋₆. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R² é substituída com cicloalquila C₃₋₆, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R².

[0100] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com alquilarila C₁₋₆, por exemplo, benzila (isto é, CH₂-fenila). Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com uma ou duas alquilC₁₋₆arilas, de preferência uma alquilarila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a

cicloalquila de R^2 é substituída com alquilarila C_{1-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0101] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com SO_2 -alquila C_{1-6} , por exemplo, SO_2 -alquila C_{1-5} , SO_2 -alquila C_{1-4} , SO_2 -alquila C_{1-3} , SO_2 -alquila C_{1-2} , ou SO_2 -alquila C_1 . Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas SO_2 -alquilas C_{1-6} , de preferência uma SO_2 -alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com SO_2 -alquila C_{1-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0102] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com SO_2 -alquenila C_{2-6} , por exemplo,

- SO_2 -alquenila C_{2-5} , SO_2 -alquenila C_{2-4} , SO_2 -alquenila C_{2-3} , ou SO_2 -alquenila C_2 . Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas SO_2 -alquenilas C_{2-6} , de preferência uma SO_2 -alquenila C_{2-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com SO_2 -alquenila C_{2-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0103] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)H$ sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferências, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com um ou dois $NR^8-C(O)H$, de preferência um $NR^8-C(O)H$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)H$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme definido para os substituintes de R^2 .

[0104] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com

$\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-6}$, por exemplo, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-5}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-4}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-3}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-2}$, ou

$\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_1$, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-6}$, de preferência uma $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-6}$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $\text{NR}^8\text{-C(O)-alquila C}_{1-6}$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0105] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $\text{NR}^8\text{-C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$, por exemplo, $\text{NR}^8\text{-C(O)-ciclopropila}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-ciclobutila}$, $\text{NR}^8\text{-C(O)-ciclopentila}$, ou $\text{NR}^8\text{-C(O)-ciclo-hexila}$, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $\text{NR}^8\text{-C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$, de preferência uma $\text{NR}^8\text{-C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $\text{NR}^8\text{-C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0106] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com haloalquila C_{1-6} , por exemplo, haloalquila C_{1-5} , haloalquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-3} , haloalquila C_{1-2} , ou haloalquila C_1 , incluindo CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, e similares. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas haloalquilas C_{1-6} , de preferência uma haloalquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com haloalquila C_{1-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0107] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , por exemplo, $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-5} , $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-4} , $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-3} , $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-2} , ou $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_1 , incluindo $NR^8-C(O)-CF_3$, $NR^8-C(O)-CH_2CH_2F$, e similares, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , de preferência uma $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0108] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -alquinila C_{2-6} , por exemplo, $NR^8-C(O)$ -alquinila C_{2-5} , $NR^8-C(O)$ -alquinila C_{2-4} , $NR^8-C(O)$ -alquinila C_{2-3} , ou $NR^8-C(O)$ -alquinila C_2 , sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)$ -alquinila C_{2-6} , de preferência uma $NR^8-C(O)$ -alquinila C_{2-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{2-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0109] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -arila C_{6-10} , por exemplo, $NR^8-C(O)$ -fenila ou $NR^8-C(O)$ -naftalenila, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)$ -arila C_{6-10} , de preferência uma $NR^8-C(O)$ -arila C_{6-10} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com NR^8-

C(O)-haloalquila C₆₋₁₀, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R².

[0110] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com NR⁸-C(O)-heteroarila, por exemplo, NR⁸-C(O)-pirrolila, NR⁸-C(O)-tienila, NR⁸-C(O)-oxazolila, NR⁸-C(O)-pirazolila, NR⁸-C(O)-piridila, NR⁸-C(O)-pirimidinila, e similares, sendo que R⁸ é H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. Em aspectos preferenciais, R⁸ é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com uma ou duas NR⁸-C(O)-heteroarilas, de preferência uma NR⁸-C(O)-heteroarila. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R² é substituída com NR⁸-C(O)-heteroarila, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R².

[0111] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-CN, por exemplo, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₅-CN, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₄-CN, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₃-CN, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₂-CN, ou NR⁸-C(O)-alquilC₁-CN, sendo que R⁸ é H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. Em aspectos preferenciais, R⁸ é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com um ou dois NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-CN, de preferência um NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R² é substituída com NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-CN, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R².

[0112] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R² é substituída com NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-OH, por exemplo, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₅-OH, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₄-OH, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₃-OH, NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₂-OH, ou NR⁸-C(O)-alquilC₁-OH, sendo que R⁸ é H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. Em

aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-OH$, de preferência uma $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-OH$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-OH$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0113] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-SO_2-alquila\ C_{1-6}$, por exemplo, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-5}-SO_2-alquila\ C_{1-5}$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-4}-SO_2-alquila\ C_{1-4}$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-3}-SO_2-alquila\ C_{1-3}$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-2}-SO_2-alquila\ C_{1-2}$, ou $NR^8-C(O)-alquilC_1-SO_2-alquila\ C_1$, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-SO_2-alquila\ C_{1-6}$, de preferência uma $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-SO_2-alquila\ C_{1-6}$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-SO_2-alquila\ C_{1-6}$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0114] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-6}$, por exemplo, $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-5}$, $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-4}$, $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-3}$, $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-2}$, ou $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_1$, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-6}$, de preferência uma $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-6}$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-O-alquila\ C_{1-6}$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0115] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$, por exemplo, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-5}-NR^6R^7$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-4}-NR^6R^7$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-3}-NR^6R^7$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-2}-NR^6R^7$, ou $NR^8-C(O)-alquilC_1-NR^6R^7$, sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H; alquila $_{1-6}$, por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 ; cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila; $C(O)H$, ou CN . Em aspectos preferenciais, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H ou alquila C_{1-6} ; ou cicloalquila C_{3-6} , com H e alquila C_{1-6} sendo preferenciais, e H e alquila C_{1-2} sendo mais preferenciais. Em alguns aspectos, R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila $_{1-5}$, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com um ou dois $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$, de preferência um $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$. Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0116] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-O-alquila C_{1-6}$, por exemplo, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-5}-O-alquila C_{1-5}$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-4}-O-alquila C_{1-4}$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-3}-O-alquila C_{1-3}$, $NR^8-C(O)-alquilC_{1-2}-O-alquila C_{1-2}$, ou $NR^8-C(O)-alquilC_1-O-alquila C_1$, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} ou alquila C_1 . Em aspectos preferencias, R^8 é H. Em certos aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-O-alquila C_{1-6}$, o $alquilC_{1-6}-$ é opcionalmente substituído com OH ; $O-alquila_{1-6}$, por exemplo, $O-alquila C_{1-5}$, $O-alquila C_{1-4}$, $O-alquila C_{1-3}$, $O-alquila C_{1-2}$, ou $O-alquila C_1$; ou NR^6R^7 , onde R^6 e R^7 são, cada um independentemente, H; alquila $_{1-6}$, por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 ; cicloalquila C_{3-6} ;

C(O)H; ou CN. Em aspectos preferenciais, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H ou alquila C_{1-6} ; ou cicloalquila C_{3-6} , com H e alquila C_{1-6} sendo preferenciais, e H e alquila C_{1-2} sendo mais preferenciais. Em alguns aspectos, o alquil C_{1-6} - da porção $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} é substituído com OH. Em alguns aspectos, o alquil C_{1-6} - é substituído com O-alquila C_{1-6} , por exemplo, O-alquila C_{1-5} , O-alquila C_{1-4} , O-alquila C_{1-3} , O-alquila C_{1-2} , ou O-alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, a cicloalquila de R^2 é substituída com uma ou duas $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , de preferência uma $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0117] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-6} -heterocicloalquila, por exemplo, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-5} -heterocicloalquila, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-4} -heterocicloalquila, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-3} -heterocicloalquila, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-2} -heterocicloalquila, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-1} -heterocicloalquila, $NR^8-C(O)$ -alquil C_1 -heterocicloalquila, ou $NR^8-C(O)$ -alquil C_0 -heterocicloalquila, sendo que R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Grupos heterocicloalquila substituintes preferenciais incluem tetra-hidrofuranila, piperidinila, pirrolidinila e similares. Em certos aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -heterocicloalquila, o alquil C_{1-6} , é opcionalmente substituído com oxo. Em certos aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-6} -heterocicloalquila, a porção heterocicloalquila substituinte pode ser não substituída ou substituída com alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $C(O)$ -alquil C_{0-6} -heterocicloalquila,

o anel cicloalquila de R^2 pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0118] Em alguns aspectos, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, sendo que R^3 , R^4 , e R^5 são conforme descrito aqui e R^8 é H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} ou alquila C_1 . Em aspectos preferenciais, R^8 é H. Nesses aspectos, R^3 é H; CN; halogênio; haloalquila C_{1-6} ; ou alquila C_{1-6} . Em algumas modalidades, R^3 é H. Em outros aspectos, R^3 é CN. Em ainda outros aspectos, R^3 é halogênio, por exemplo, F ou Cl. Em alguns aspectos, R^3 é haloalquila C_{1-6} , por exemplo, haloalquila C_{1-5} , haloalquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-3} , haloalquila C_{1-2} , ou haloalquila C_1 , incluindo CF_3 , CH_2CH_2F , e similares. Em aspectos adicionais, R^3 é alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . Naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$, o anel cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes de R^2 .

[0119] Em aspectos preferenciais, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$; $NR^8-C(O)-alquila C_{1-6}$; ou NR^6R^7 . Em mais aspectos preferenciais, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$. Em outros aspectos preferenciais, a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$; $NR^8-C(O)-alquila C_{1-6}$; ou NR^6R^7 ; sendo que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H ou alquila C_{1-6} .

[0120] Em alguns aspectos preferenciais, R^2 é CH_2 -ciclo-hexila, sendo que a ciclo-hexila é opcionalmente substituída com OH; 3-hidroxiadamantan-1-ila; ou cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: OH, halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , O-alquila

C_{1-6} , CN, NR^6R^7 , $NR^8-C(O)H$, $NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -OH, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 , e $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; sendo que R^3 é selecionado do grupo que consiste em: H, CN, halogênio, haloalquila C_{1-6} , e alquila C_{1-6} ; R^4 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; alquil C_{0-6} - NR^6R^7 ; alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; heterocicloalquila opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} ; e -grupo conector-PEG-Biotina; R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C_{1-6} , $C(O)H$, e CN; e R^8 é H. Em alguns aspectos, o R^2 é substituído com 1 ou 2 substituintes. Em alguns aspectos, o R^2 é substituído com ao menos um substituinte, de preferência 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em OH, halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , O-alquila C_{1-6} , e CN.

[0121] Em alguns aspectos preferenciais, R^2 é CH_2 -ciclo-hexila. Em outros aspectos preferenciais, R^2 é CH_2 -ciclo-hexila, sendo que a ciclo-hexila é substituída com OH.

[0122] Em alguns aspectos preferenciais, R^2 é 3- hidroxidaman-tan-1-ila.

[0123] Em outros aspectos preferenciais, R^2 é cicloalquila C_{3-6} . Em alguns outros aspectos preferenciais, R^2 é cicloalquila C_{3-6} substituída com 1, 2 ou 3 substituintes. Aqueles substituintes podem ser independentemente selecionados dentre o grupo que consiste em OH, halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , O-alquila C_{1-6} , CN, NR^6R^7 , $NR^8-C(O)H$, $NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} , $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -OH, $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 , e $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$.

[0124] Naquelas modalidades, o uso de R^4 e R^5 , isto é, naqueles aspectos em que a cicloalquila de R^2 é substituída com $NR^8-C(O)$ -

$C(R^3)=CR^4(R^5)$, R^4 e R^5 são, cada um, independentemente, H; halogênio; alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquila C₁₋₆; O-alquila C₁₋₆; alquilC₀₋₆-cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; alquilC₀₋₆-heterocicloalquila opcionalmente substituída com -C(O)-alquila C₁₋₆ ou alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆;

-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -NHC(O)-alquila C₁₋₆; ou grupo conector-PEG-Biotina.

[0125] No escopo desta revelação, a ligação dupla presente em -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵) pode ser da configuração *Z* ou *E*.

[0126] Em alguns aspectos, nenhum dentre R⁴ e R⁵ é H.

[0127] Na maioria dos aspectos preferenciais, cada um dentre R⁴ e R⁵ é H.

[0128] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R⁴ e R⁵ é halogênio, por exemplo, F ou Cl.

[0129] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R⁴ e R⁵ é alquila C¹⁻⁶, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁.

[0130] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R⁴ e R⁵ é O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁.

[0131] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R⁴ e R⁵ é alquilC₀₋₆-cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, alquilC₀₋₅-cicloalquila C₃₋₅, alquilC₀₋₄-cicloalquila C₃₋₄, alquilC₀₋₃-cicloalquila C₃, alquilC₀₋₂-cicloalquila C₃₋₆, alquilC₀₋₁-cicloalquila C₃₋₆, alquilC₀-cicloalquila C₃₋₆, ou alquilC₁-cicloalquila C₃₋₆. Nesses aspectos, a porção cicloalquila pode ser não substituída ou pode ser substituída com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A substituição pode ser uma substituição espiro ou uma substituição não espiro.

[0132] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é alquilC₀₋₆-heterocicloalquila, por exemplo, alquilC₁₋₆-heterocicloalquila, alquilC₀₋₄-heterocicloalquila, alquilC₀₋₃-heterocicloalquila, alquilC₀₋₂-heterocicloalquila, alquilC₀₋₁-heterocicloalquila, alquilC₁-heterocicloalquila, ou alquilC₀-heterocicloalquila. Nesses aspectos, a heterocicloalquila substituinte é, de preferência, uma heterocicloalquila contendo oxigênio, por exemplo, tetra-hidropirana, tetra-hidrofuranila ou oxetanila. Em outros aspectos, a heterocicloalquila é um heterocicloalquila contendo nitrogênio, por exemplo, pirrolidinila, aziridinila, ou piperidinila. Em certos desses aspectos, a heterocicloalquila substituinte pode ser substituída com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, C(O)-alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. Em outros aspectos, a heterocicloalquila substituinte pode ser substituída com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁.

[0133] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A porção OH pode ser fixada a qualquer carbono do grupo alquila C₁₋₆, de preferência o ω carbono.

[0134] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷, por exemplo, alquilC₀₋₅-NR⁶R⁷, alquilC₀₋₄-NR⁶R⁷, alquilC₀₋₃-NR⁶R⁷, alquilC₀₋₂-NR⁶R⁷, alquilC₀₋₁-NR⁶R⁷, alquilC₁-NR⁶R⁷, ou alquilC₀-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila; C(O)H; ou CN. Em aspectos preferenciais, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆; ou cicloalquila C₃₋₆, com mais preferência, R₆ e R⁷ são, cada um, independentemente, H ou alquila (C₁₋₆).

[0135] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é $\text{alquilC}_{1-6}\text{-O-alquila C}_{1-6}$, por exemplo, $\text{alquilC}_{1-5}\text{-O-alquila C}_{1-5}$, $\text{alquilC}_{1-4}\text{-O-alquila C}_{1-4}$, $\text{alquilC}_{1-3}\text{-O-alquila C}_{1-3}$, $\text{alquilC}_{1-2}\text{-O-alquila C}_{1-2}$, ou $\text{alquilC}_1\text{-O-alquila C}_1$.

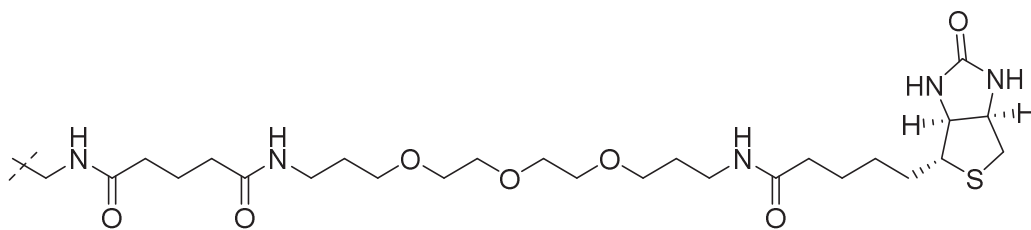
[0136] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é $\text{alquilC}_{1-6}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-6}$, por exemplo, $\text{alquilC}_{1-5}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-5}$, $\text{alquilC}_{1-4}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-4}$, $\text{alquilC}_{1-3}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-3}$, $\text{alquilC}_{1-2}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-2}$, $\text{alquilC}_1\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_1$, $\text{alquilC}_{1-5}\text{-NH-alquilC}_{0-6}\text{-O-alquila C}_{1-5}$, $\text{alquilC}_{1-4}\text{-NH-alquilC}_{1-5}\text{-O-alquila C}_{1-4}$, $\text{alquilC}_{1-3}\text{-NH-alquilC}_{1-4}\text{-O-alquila C}_{1-3}$, $\text{alquilC}_{1-2}\text{-NH-alquilC}_{1-3}\text{-O-alquila C}_{1-2}$, $\text{alquilC}_1\text{-NH-alquilC}_{1-2}\text{-O-alquila C}_1$, ou $\text{alquilC}_{1-6}\text{-NH-alquilC}_0\text{-O-alquila C}_{1-6}$.

[0137] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é $\text{alquilC}_{1-6}\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_{1-6}$, por exemplo, $\text{alquilC}_{1-5}\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_{1-5}$, $\text{alquilC}_{1-4}\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_{1-4}$, $\text{alquilC}_{1-3}\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_{1-3}$, $\text{alquilC}_{1-2}\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_{1-2}$, ou $\text{alquilC}_1\text{-NHSO}_2\text{-alquila C}_1$.

[0138] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é $\text{alquilC}_{1-6}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-6}$, por exemplo, $\text{alquilC}_{1-5}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-5}$, $\text{alquilC}_{1-4}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-4}$, $\text{alquilC}_{1-3}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-3}$, $\text{alquilC}_{1-2}\text{-SO}_2\text{-alquila C}_{1-2}$, ou $\text{alquilC}_1\text{-SO}_2\text{-alquila C}_1$.

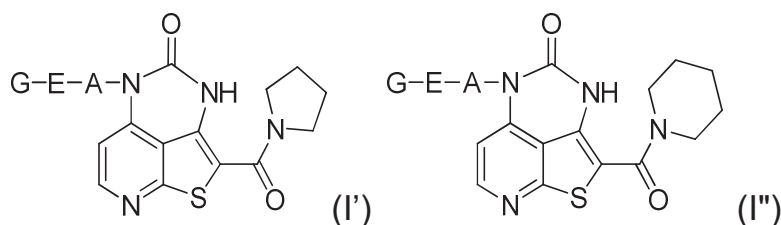
[0139] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é O-alquila C_{1-6} , por exemplo, O-alquila C_{1-5} , O-alquila C_{1-4} , O-alquila C_{1-3} , O-alquila C_{1-2} , ou O-alquila C_1 .

[0140] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em certos desses aspectos, o outro dentre R^4 e R^5 é um grupo conector-PEG-Biotina, de preferência,



[0141] Em aspectos preferenciais, um dentre R^4 e R^5 é H e o outro dentre R^4 e R^5 é alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, t-butila); Cicloalquila (por exemplo, ciclopropila); alquil C_{1-6} - NR^6R^7 (por exemplo, CH_2-NH_2 , CH_2-NHCH_3 , $CH_2-N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2-NH_2$, $C(CH_3)_2-NHCH_3$, $C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$; alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} (por exemplo, $C(CH_3)_2-OCH_3$, $C(CH_3)_2-OCH_2CH_3$); alquil C_{0-6} -heterocicloalquila substituída com alquila C_{1-6} (por exemplo, $C(CH_3)$ -oxetanila).

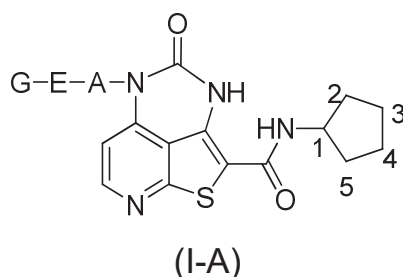
[0142] Em algumas modalidades, ou R^1 e R^2 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel opcionalmente substituído que é um anel pirrolidinila ou um anel piperidinila, por exemplo, compostos da Fórmula (I)' ou Fórmula (I''):



[0143] Nestes aspectos, o anel formado pela união de R^1 e R^2 , pode ser não substituído. Em alguns aspectos, o anel formado pela união de R^1 e R^2 é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes. Em alguns aspectos, o anel formado pela união de R^1 e R^2 é substituído com 1, 2 ou 1 substituintes. Naqueles aspectos em que o anel formado pela união de R^1 e R^2 é substituído, os substituintes podem ser independentemente selecionados do grupo que consiste em $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; NR^6R^7 ; OH; CN; oxo; O-alquila C_{1-6} ; halogênio; alquila C_{1-6} ; haloalquila C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -OH; cicloalquila C_{3-6} ; alquilarila C_{1-6} ; SO_2 -alquila C_{1-6} ; SO_2 -alquenila C_{2-6} ; $NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 ; $NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} ; $NR^8-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} ; $NR^8-C(O)H$; $NR^8-C(O)$ -

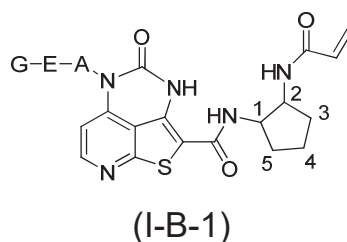
cicloalquila C₃₋₆; NR⁸-C(O)-haloalquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alquinila; NR⁸-C(O)-arila C₆₋₁₀; NR⁸-C(O)-heteroarila; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-CN; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-OH; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆ sendo que o alquilC₁₋₆ é opcionalmente substituído com -OH, O-alquila C₁₋₆, ou NR⁶R⁷; NR⁸-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila em que o -alquilC₀₋₆ é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; e em que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e R⁸ são como aqui definidos.

[0144] Um subgênero preferencial da Fórmula (I) é um composto da Fórmula (IA):

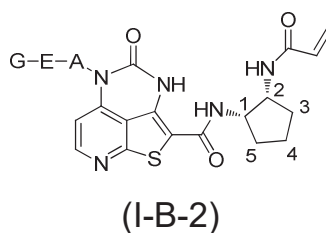


sendo que o anel ciclopentila é substituído na posição 2 com qualquer dos substituintes de R² aqui definidos.

[0145] Outros subgêneros preferenciais da Fórmula (I) são:



e



[0146] Dentro do escopo da revelação, A pode ser uma ligação. Também dentro do escopo da revelação, A pode ser piridila; fenila; naf-

talenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d][1,3]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; ou pirazolila. Também na descrição, A pode ser piridila; fenila; pirimidinila; pirazinila; piridina-2(1H)-ona, ou piridazinila. Também de acordo com a revelação, qualquer uma das porções A (excluindo uma ligação) pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; halogênio, por exemplo F ou Cl; SF₅; O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁;

C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, C(O)-alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁; e haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. Preferencialmente, as porções A podem ser substituídas com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, independentemente selecionados do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, e O-alquila C₁₋₆.

[0147] Em alguns aspectos, A é piridila. A piridila pode ser fixada a qualquer um dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono de anel, mas, de preferência, ela é fixada através do carbono da posição 2 ou 3. De preferência, a piridila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. O substituinte da piridila pode ser fixado a qualquer átomo de carbono de anel do anel piridila. Nessas modalidades em que a piridila é fixada ao composto da Fórmula (I) através do carbono da posição 3, o substituinte é, de preferência, fixado à piridila na posição 2 ou 4. A piridila pode ser substituída, em qualquer átomo de carbono de anel disponível,

com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, C(O)-alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. Substituintes preferenciais em que A é piridila incluem alquila C₁₋₆, com alquila C₁ sendo da máxima preferência, e com um substituinte alquila C₁ sendo de mais preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[0148] Em alguns aspectos, A é fenila. De preferência, a fenila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com -SF₅. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A fenila

pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. O substituinte da fenila pode ser fixado a qualquer átomo de carbono de anel do anel fenila, de preferência orto ao ponto de ligação da porção fenila ao composto da Fórmula (I). Substituintes preferenciais em que A é fenila incluem alquila C₁₋₆, com alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[0149] Em alguns aspectos, A é naftalenila. De preferência, a naftalenila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. A naftalenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A naftalenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A naftalenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A naftalenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A naftalenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. A naftalenila pode ser fixada através de qualquer um de seus átomos de carbono ao composto de Fórmula (I). O substituinte da naftalenila pode ser fixado a qualquer átomo de carbono de anel do anel naftalenila, de preferência orto ao ponto de ligação da porção naftalenila ao composto da Fórmula (I).

Substituintes preferenciais em que A é naftalenila incluem alquila C₁₋₆, com alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[0150] Em alguns aspectos, A é pirimidinila. A pirimidinila pode ser fixada a qualquer dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do anel. De preferência, a pirimidinila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. A pirimidinila pode ser substituída, em qualquer átomo de carbono de anel disponível, com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. Substituintes preferenciais em que A é pirimidinila incluem alquila C₁₋₆, com alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[0151] Em alguns aspectos, A é pirazinila. A pirazinila pode ser fixada a qualquer dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono de anel. De preferência, a pirazinila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um

substituinte. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. Substituintes preferenciais em que A é pirazinila incluem alquila C₁₋₆, com alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[0152] Em alguns aspectos, A é piridazinila. A piridazinila pode ser fixada a qualquer dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono de anel. De preferência, a piridazinila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. A piridazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A piridazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A piridazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A piridazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila

C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A piridazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A piridazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅,

[0153] haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares. Substituintes preferenciais em que A é piridazinila incluem alquila C₁₋₆, com alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[0154] Em alguns aspectos, A é benzo[d][1,3]dioxolila. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser fixada a qualquer dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono de anel. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser não substituída ou pode ser substituída com um ou dois halogênios, de preferência F. De preferência, a benzo[d]1,3]dioxolila é substituída com um ou dois outros substituintes. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com -SF₅. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A benzo[d][1,3]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível

com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares.

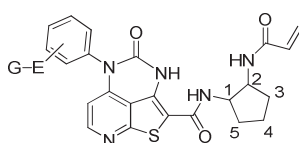
[0155] Em alguns aspectos, A é benzotiofenila. A benzotiofenila pode ser fixada a qualquer dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono de anel. De preferência, a benzotiofenila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares.

[0156] Em alguns aspectos, A é pirazolila. A pirazolila pode ser fixada a qualquer dos compostos da Fórmula (I) (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono de anel. De preferência, a pirazolila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência um substituinte. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A pirazolila pode ser

substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com SF₅. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares.

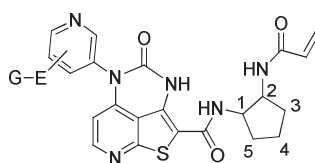
[0157] Em aspectos preferenciais, A é uma porção fenila, piridila, pirimidila ou pirazinila não substituída ou substituída, com piridila sendo particularmente preferencial. Naqueles aspectos em que a porção fenila, piridila, pirimidila ou pirazinila é substituída, os substituintes preferenciais incluem alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila) e halogênio (por exemplo, F ou Cl).

[0158] Os subgêneros preferenciais adicionais da Fórmula (I) são:



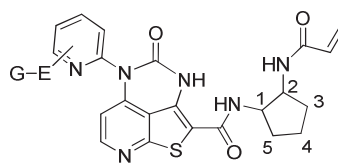
(I-D)

sendo que a porção fenila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



(I-E)

sendo que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



(I-F)

sendo que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[0159] De acordo com a revelação, E é O, uma ligação, C(O)-NH, CH₂, ou CH₂-O. A porção E pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono disponível sobre a porção A. A porção E pode também ser fixada através de qualquer átomo de carbono disponível na porção G.

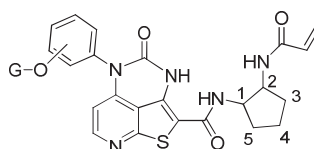
[0160] Em alguns aspectos, E é O, uma ligação ou CH₂. Em aspectos preferenciais, E é O. Em outros aspectos preferenciais, E é uma ligação.

[0161] Em alguns aspectos da revelação, E é C(O)-NH, sendo que a porção a A-E-G é A-C(O)-NH-G.

[0162] Em outros aspectos da revelação, E é CH₂.

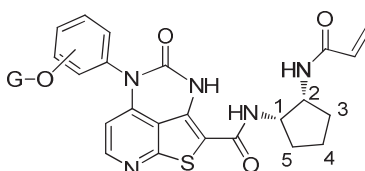
[0163] Em ainda alguns aspectos da revelação, E é CH₂-O, em que a porção A-E-G é A-CH₂-O-G.

[0164] Os subgêneros preferenciais adicionais da Fórmula (I) são:



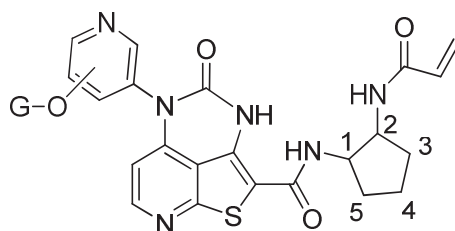
(I-G-1)

sendo que a porção fenila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



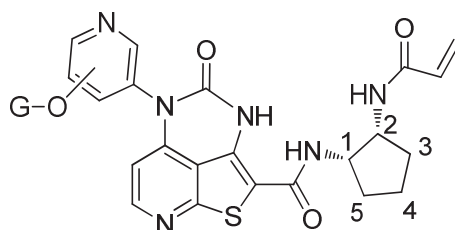
(I-G-2)

sendo que a porção fenila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



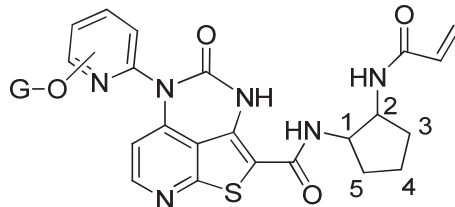
(I-H-1)

sendo que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



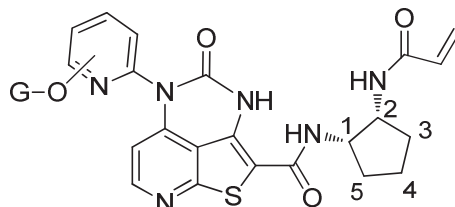
(I-H-2)

sendo que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



(I-J-1)

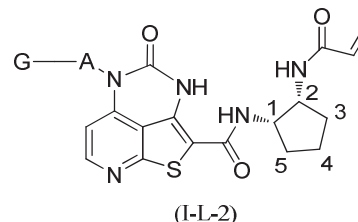
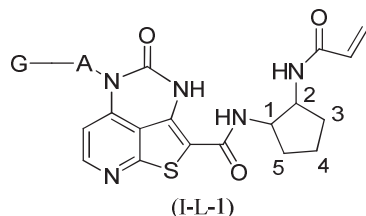
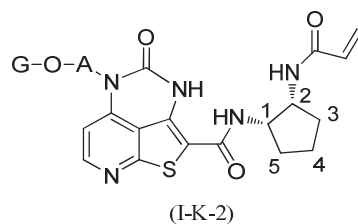
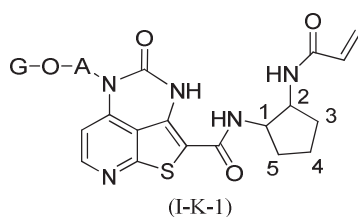
sendo que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.



(I-J-2)

sendo que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[0165] Outros subgêneros preferenciais da Fórmula (I) são:



[0166] De acordo com a revelação, G é H; halogênio; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; NH(alquila C₁₋₆); cicloalquila C₃₋₆; fenila; pirimidinila; piridila; piridazinila; piridin-2(1H)-ona; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; e fenil-CH₂-O-fenila, em que a -O-fenila é substituída com CN; sendo que a fenila; piridila; piridazinila; e piridin-2(1H)-ona é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, e O-alquila C₁₋₆.

[0167] De acordo com a revelação, G é H; cicloalquila C₃₋₆; fenila; tiofenila; alquila C₁₋₆; pirimidinila; piridila; piridazinila; benzofuranila; haloalquila C₁₋₆; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; fenil-CH₂-O-fenila; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂-alquila C₁₋₆; ou OH; sendo que a fenila; piridila; piridazinila; pirimidinila; benzofuranila; ou tiofenila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; O-haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; O-alquila C₁₋₆; CN; OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; e C(O)-C-alquila C₁₋₆.

[0168] Em alguns aspectos, G é H.

[0169] Em outros aspectos, G é cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[0170] Em alguns aspectos, G é alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila

C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁.

[0171] Em alguns aspectos, G é haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁, incluindo CF₃, CH₂CH₂F, e similares.

[0172] Em outros aspectos, G é uma heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio, por exemplo, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila ou oxetanila.

[0173] Em aspectos preferenciais, G é fenil-CH₂-O-fenila. Nesses aspectos, a fenil-CH₂-O-fenila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência, 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; O-haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; O-alquila C₁₋₆;

CN; OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; C(O)-NR⁶R⁷; e C(O)-C-alquila C₁₋₆. O um ou ambos os anéis fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com halogênio, por exemplo F ou Cl. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com O-haloalquila C₁₋₆, por exemplo, O-haloalquila C₁₋₅, O-haloalquila C₁₋₄, O-haloalquila C₁₋₃, O-haloalquila C₁₋₂, ou O-haloalquila C₁. O um ou ambos os anéis fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. O um ou ambos os anéis

fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com CN. O um ou ambos os anéis fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com OH. O um ou ambos os anéis fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquilC₁-O-alquila C₁. O um ou ambos os anéis fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são de preferência, cada um, independentemente, H; alquila ₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. O um ou ambos os anéis fenila da porção fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₆, C(O)-alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁.

[0174] Em alguns aspectos, G é alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquilC₁-O-alquila C₁.

[0175] Em outros aspectos, G é NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆;

cicloalquila C₃₋₆; C(O)H, ou CN. Nesses aspectos, R⁶ e R⁷ são, cada um, de preferência, independentemente, H; alquila ₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁.

[0176] Em alguns aspectos, G é SO₂-alquila C₁₋₆, por exemplo, SO₂-alquila C₁₋₅, SO₂-alquila C₁₋₄, - SO₂-alquila C₁₋₃, SO₂-alquila C₁₋₂, ou

SO₂alquila C₁.

[0177] Em alguns aspectos, G é OH.

[0178] Em aspectos preferenciais, G é fenila. Nesses aspectos, a fenila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência, 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C₁₋₆;

haloalquila C₁₋₆; O-haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; O-alquila C₁₋₆; CN; OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆;

C(O)-NR⁶R⁷; e C(O)-C-alquila C₁₋₆. A fenila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A fenila pode ser substituída com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁. A fenila pode ser substituída com O-haloalquila C₁₋₆, por exemplo, O-haloalquila C₁₋₅, O-haloalquila C₁₋₄, O-haloalquila C₁₋₃, O-haloalquila C₁₋₂, ou O-haloalquila C₁. A fenila pode ser substituída com cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila. A fenila pode ser substituída com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A fenila pode ser substituída com CN. A fenila pode ser substituída com OH. A fenila pode ser substituída com alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquil C₁-O-alquila C₁. A fenila pode ser substituída com C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, de preferência, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclohexila. Com mais preferência, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente

H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A fenila pode ser substituída com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁.

[0179] Em alguns aspectos, G é piridila. Nesses aspectos, a piridila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C₁₋₆;

haloalquila C₁₋₆; O-haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; O-alquila C₁₋₆; CN; OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆;

C(O)-NR⁶R⁷; e C(O)-C-alquila C₁₋₆. A piridila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A piridila pode ser substituída com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A piridila pode ser substituída com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁. A piridila pode ser substituída com O-haloalquila C₁₋₆, por exemplo, O-haloalquila C₁₋₅, O-haloalquila C₁₋₄, O-haloalquila C₁₋₃, O-haloalquila C₁₋₂, ou O-haloalquila C₁. A piridila pode ser substituída com cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A piridila pode ser substituída com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A piridila pode ser substituída com CN. A piridila pode ser substituída com -OH. A piridila pode ser substituída com alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquil C₁-O-alquila C₁. A piridila pode ser substituída com C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, de preferência, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila,

ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . A piridila pode ser substituída com C(O)-alquila C_{1-6} , por exemplo, C(O)-alquila C_{1-6} , alquila C_{1-4} , C(O)-alquila C_{1-3} , C(O)-alquila C_{1-2} , ou C(O)-alquila C_1 .

[0180] Em alguns aspectos, G é piridazinila. Nesses aspectos, a piridila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C_{1-6} ;

haloalquila C_{1-6} ; O-haloalquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; O-alquila C_{1-6} ; CN; OH; alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} ;

C(O)-NR ^{6} R ^{7} ; e C(O)-C-alquila C_{1-6} . A piridazinila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A piridazinila pode ser substituída com alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . A piridazinila pode ser substituída com haloalquila C_{1-6} , por exemplo, haloalquila C_{1-5} , haloalquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-3} , haloalquila C_{1-2} , ou haloalquila C_1 . A piridazinila pode ser substituída com O-haloalquila C_{1-6} , por exemplo, O-haloalquila C_{1-5} , O-haloalquila C_{1-4} , O-haloalquila C_{1-3} , O-haloalquila C_{1-2} , ou O-haloalquila C_1 . A piridazinila pode ser substituída com cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A piridazinila pode ser substituída com O-alquila C_{1-6} , por exemplo, O-alquila C_{1-5} , O-alquila C_{1-4} , O-alquila C_{1-3} , O-alquila C_{1-2} , ou O-alquila C_1 . A piridazinila pode ser substituída com CN. A piridazinila pode ser substituída com OH. A piridazinila pode ser substituída com alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , por exemplo, alquil C_{1-5} -O-alquila C_{1-5} , alquil C_{1-4} -O-alquila C_{1-4} , alquil C_{1-3} -O-alquila C_{1-3} , alquil C_{1-2} -O-alquila C_{1-2} , ou alquil C_1 -O-alquila C_1 . A piridazinila pode ser substituída com C(O)-NR ^{6} R ^{7} , em que R^6 e R^7 são, de preferência, cada um, independentemente, H; alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila

C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A piridazinila pode ser substituída com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₆, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁.

[0181] Em alguns aspectos, G é pirimidinila. Nesses aspectos, a pirimidinila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C₁₋₆;

haloalquila C₁₋₆; O-haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; O-alquila C₁₋₆; CN; OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆;

C(O)-NR⁶R⁷; e C(O)-C-alquila C₁₋₆. A pirimidinila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A pirimidinila pode ser substituída com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída com O-haloalquila C₁₋₆, por exemplo, O-haloalquila C₁₋₅, O-haloalquila C₁₋₄, O-haloalquila C₁₋₃, O-haloalquila C₁₋₂, ou O-haloalquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída com cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A pirimidinila pode ser substituída com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída com CN. A pirimidinila pode ser substituída com ON. A pirimidinila pode ser substituída com alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquil C₁-O-alquila C₁. A pirimidinila

pode ser substituída com $C(O)-NR^6R^7$, em que R^6 e R^7 são, de preferência, cada um, independentemente, H; alquila $_{1-6}$, por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 ; ou cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R^6 e R^7 são, cada um, independentemente H ou alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . A pirimidinila pode ser substituída com $C(O)$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $C(O)$ -alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , $C(O)$ -alquila C_{1-3} , $C(O)$ -alquila C_{1-2} , ou $C(O)$ -alquila C_1 .

[0182] Em alguns aspectos, G é benzofuranila. Nesses aspectos, a benzofuranila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C_{1-6} ;

haloalquila C_{1-6} ; O-haloalquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; O-alquila C_{1-6} ; CN; OH; alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} ;

$C(O)-NR^6R^7$; e $C(O)$ -C-alquila C_{1-6} . A benzofuranila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A benzofuranila pode ser substituída com alquila C_{1-6} , por exemplo, alquila C_{1-5} , alquila C_{1-4} , alquila C_{1-3} , alquila C_{1-2} , ou alquila C_1 . A benzofuranila pode ser substituída com haloalquila C_{1-6} , por exemplo, haloalquila C_{1-5} , haloalquila C_{1-4} , haloalquila C_{1-3} , haloalquila C_{1-2} , ou haloalquila C_1 . A benzofuranila pode ser substituída com O-haloalquila C_{1-6} , por exemplo, O-haloalquila C_{1-5} , O-haloalquila C_{1-4} , O-haloalquila C_{1-3} , O-haloalquila C_{1-2} , ou O-haloalquila C_1 . A benzofuranila pode ser substituída com cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A benzofuranila pode ser substituída com O-alquila C_{1-6} , por exemplo, O-alquila C_{1-5} , O-alquila C_{1-4} , O-alquila C_{1-3} , O-alquila C_{1-2} , ou O-alquila C_1 . A benzofuranila pode ser substituída com CN. A benzofuranila pode ser substituída com OH. A benzofuranila pode ser substituída com alquil C_{1-6}

-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquilC₁-O-alquila C₁. A pirimidinila pode ser substituída com C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, de preferência, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A benzofuranila pode ser substituída com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁.

[0183] Em alguns aspectos, G é tiofenila. Nesses aspectos, a tiofenila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio; alquila C₁₋₆;

haloalquila C₁₋₆; O-haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; O-alquila C₁₋₆; CN; OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆;

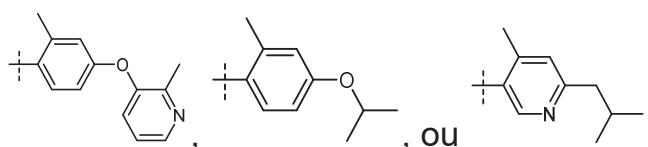
C(O)-NR⁶R⁷; e C(O)-C-alquila C₁₋₆. A tiofenila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A tiofenila pode ser substituída com alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com haloalquila C₁₋₆, por exemplo, haloalquila C₁₋₅, haloalquila C₁₋₄, haloalquila C₁₋₃, haloalquila C₁₋₂, ou haloalquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com O-haloalquila C₁₋₆, por exemplo, O-haloalquila C₁₋₅, O-haloalquila C₁₋₄, O-haloalquila C₁₋₃, O-haloalquila C₁₋₂, ou O-haloalquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A tiofenila pode ser substituída com O-alquila C₁₋₆, por exemplo, O-alquila C₁₋₅, O-alquila C₁₋₄, O-alquila C₁₋₃, O-alquila C₁₋₂, ou O-alquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com CN.

A tiofenila pode ser substituída com OH. A tiofenila pode ser substituída com alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄, alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂, ou alquilC₁-O-alquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, de preferência, cada um, independentemente, H; alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁; ou cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Com mais preferência, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H ou alquila C₁₋₆, por exemplo, alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₃, alquila C₁₋₂, ou alquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com C(O)-alquila C₁₋₆, por exemplo, C(O)-alquila C₁₋₅, alquila C₁₋₄, C(O)-alquila C₁₋₃, C(O)-alquila C₁₋₂, ou C(O)-alquila C₁.

[0184] Em aspectos preferenciais, G é piridila, piridizinila, ou pirazinila não substituída ou substituída. Naqueles aspectos em que G é piridila substituída, piridizinila substituída, ou pirazinila substituída, os substituintes preferenciais incluem alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila). Em outros aspectos preferenciais, G é alquila C₁₋₆ (por exemplo, isopropila).

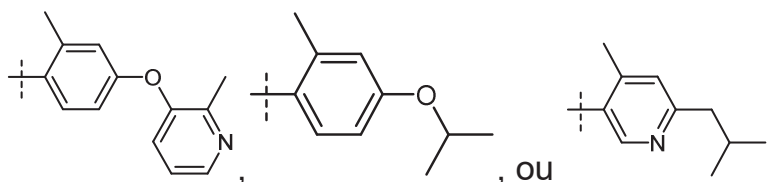
[0185] Em aspectos preferenciais, G é piridila, piridizinila, ou pirazinila não substituídas ou substituídas e E é CH₂ ou O. Naqueles aspectos em que G é piridila, piridizinila, ou pirazinila substituídas e E é CH₂ ou O, os substituintes preferenciais incluem alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila). Em outros aspectos preferenciais, G é alquila C₁₋₆ (por exemplo, isopropila) e E é CH₂ ou O.

[0186] Em alguns aspectos preferenciais, A-E-G é:

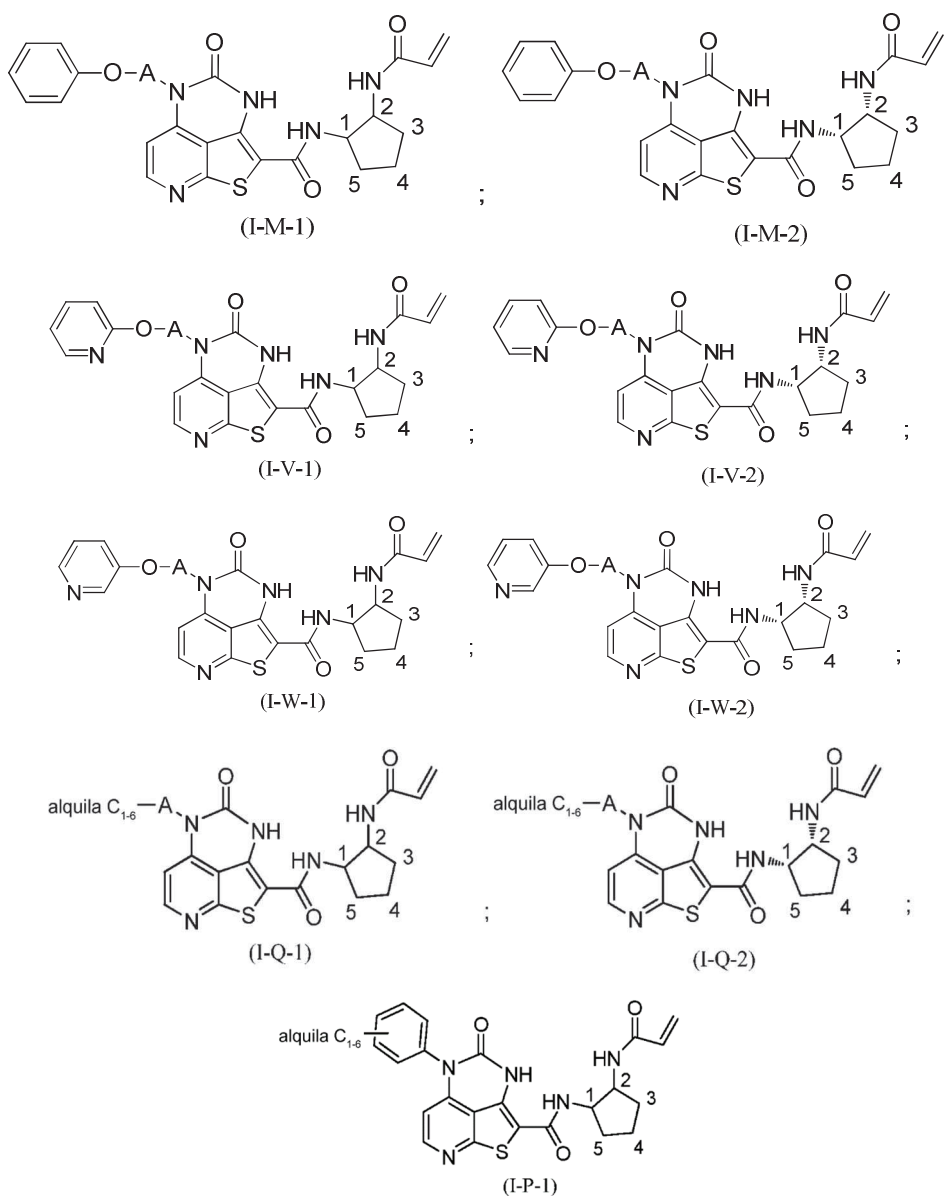


[0187] Os compostos preferenciais da Fórmula I incluem aqueles em que R¹ é H; R² é ciclopentila substituída com 1 ou 2 substituintes, sendo que um dos substituintes é NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), em que R³, R⁴, e R⁵ são, cada, H; A é fenila ou piridila, sendo que a fenila ou piridila

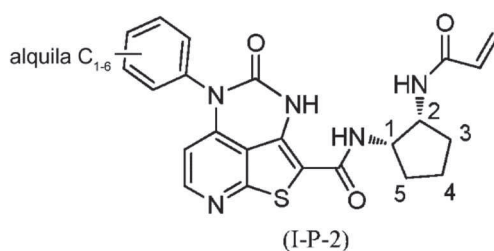
é substituída com CH_3 ; E é O ou uma ligação; e G é fenila ou alquila C_{1-6} . Em aspectos mais preferenciais, R^2 é substituído com 1 substituinte que é $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4(\text{R}^5)$. Em alguns aspectos preferenciais, A-E-G é



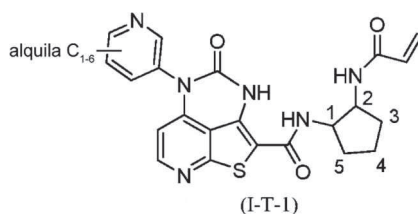
[0188] Subgêneros preferenciais da Fórmula (I) incluem:



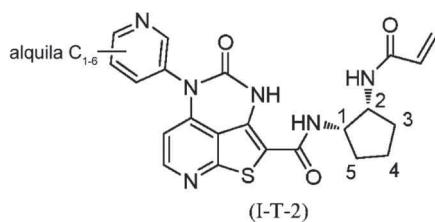
sendo que a fenila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C_{1-6} ;



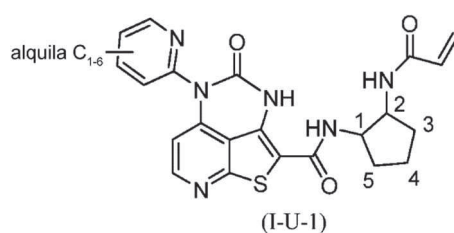
sendo que a fenila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆;



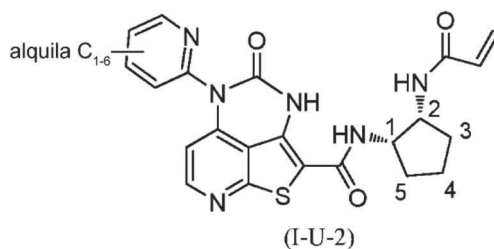
sendo que a piridila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆;



sendo que a piridila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆;

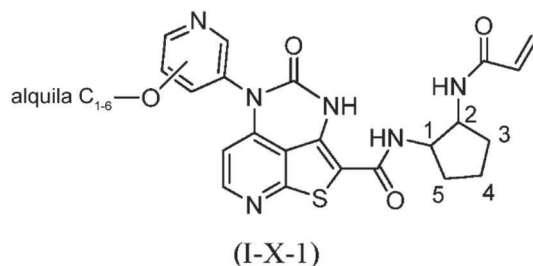


sendo que a piridila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆;

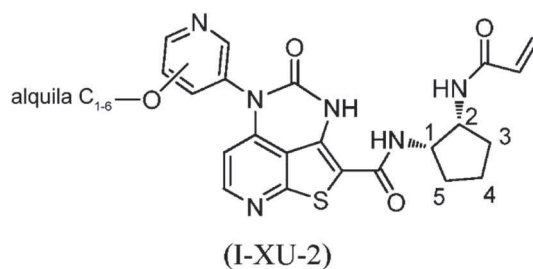


sendo que a piridila de A é não substituída ou substituída, de preferência

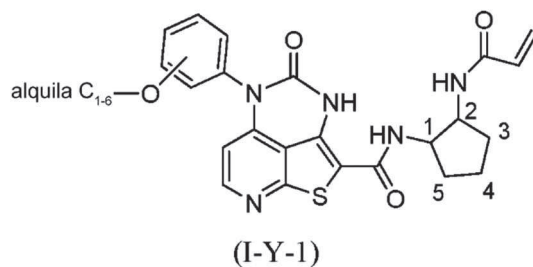
com alquila C₁₋₆;



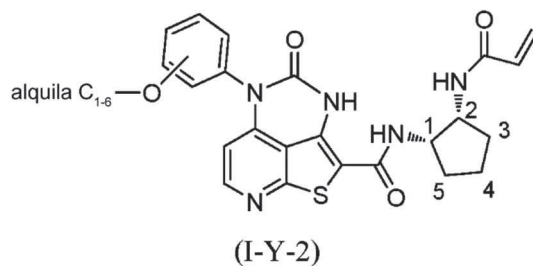
sendo que a piridila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆;



sendo que a piridila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆;



sendo que a fenila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆; e



sendo que a fenila de A é não substituída ou substituída, de preferência com alquila C₁₋₆.

[0189] Uma modalidade adicional da invenção é um composto selecionado do grupo que consiste em:

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,4R)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,4R)-4-Metoxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Cianamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1r,3s,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Formamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Hidroxíciclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-Ciclopentil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-Ciclopentil-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1 R,2 S)-2-acridamidociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acridamidociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxife-

nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-

1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 trans-N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 ((1R,3S)-3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila;
 trans-((1R,4R)-4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de terc-butila;
 N-((1-Hidroxiciclo-hexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-Isopropoxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

((1S,4S)-4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de terc-butila;

N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirarazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S, S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-
 3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiri-
 din-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-
 il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-car-
 boxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2H-piran-4-
 il)oxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-
 mida;
 cisN-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica;
 transN-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-
 oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-
 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-
 3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-
 mida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(S)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-
 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-
 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-pi-
 ran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirarazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R,2*S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-
 oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hi-
 dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-
 oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-
 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiri-
 din-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-
 mida;
 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidoci-
 clo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-
 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidoci-
 clo-pentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-pi-
 ran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acridamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acridamidociclopentil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-

3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxíciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)propionamida;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida;

(S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1r,4r)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 (R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-

3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxíciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclo-hexil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)ciclopropanocarboxamida;

N-Ciclo-hexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-Ciclo-hexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-

3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida; e

N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e variantes isotópicas e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0190] Uma modalidade adicional da invenção é um composto selecionado do grupo que consiste em:

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

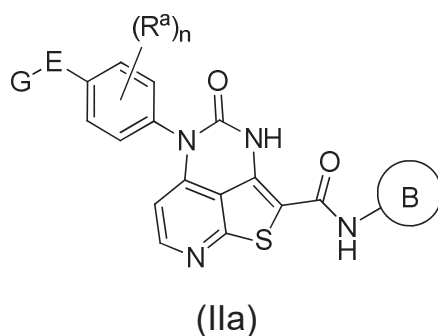
N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e

variantes isotópicas e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0191] Uma modalidade adicional da invenção é um composto da Fórmula (I) tendo a Fórmula (IIa):



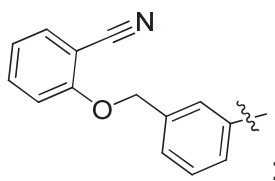
na qual:

R^a é selecionado do grupo que consiste em: H, Cl e CH_3 ;

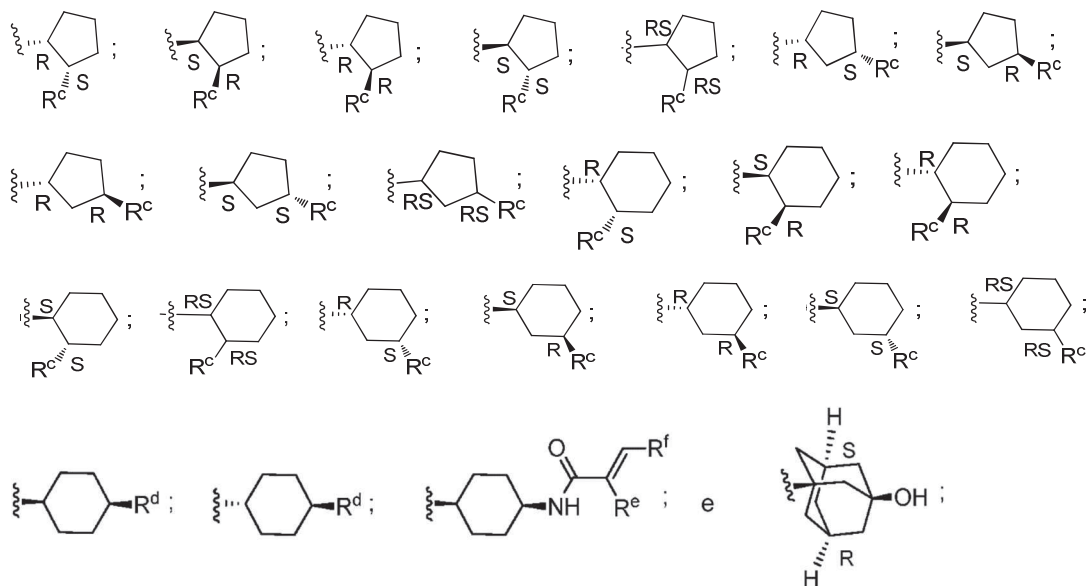
n é 0 ou 1;

E é O;

G é selecionado do grupo que consiste em: alquila C_{1-6} , fenila, piridila, piridila substituída com CH_3 , pirimidinila, piridazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, e



O anel B é selecionado do grupo que consiste em:



R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2\text{-}terc\text{-butila})$, $NH(C=O)$ alquila C_{1-3} , $NH(C=O)CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N$

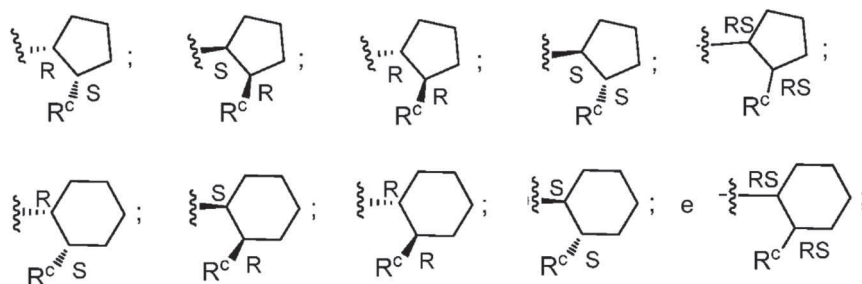
$(\text{CH}_3)_2$, e $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^d é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH_3 , CN, NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{CO}_2\text{-}i\text{terc-butila})$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ alquila C_{1-3} , e $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$;

R^e é H ou CN; e

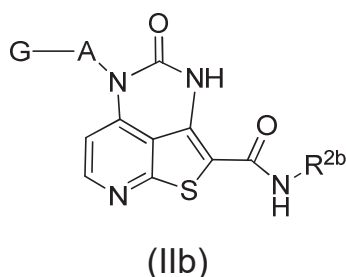
R^f é selecionado do grupo que consiste em: CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e ciclopropila.

[0192] Uma modalidade adicional da invenção é um composto da Fórmula (I) tendo a Fórmula (IIa) em que: R^a é H ou CH_3 ; n é 1; E é O; G é selecionado do grupo que consiste em: alquila C_{1-3} , fenila, piridila, e piridila substituída com CH_3 ; O anel B é selecionado do grupo que consiste em:



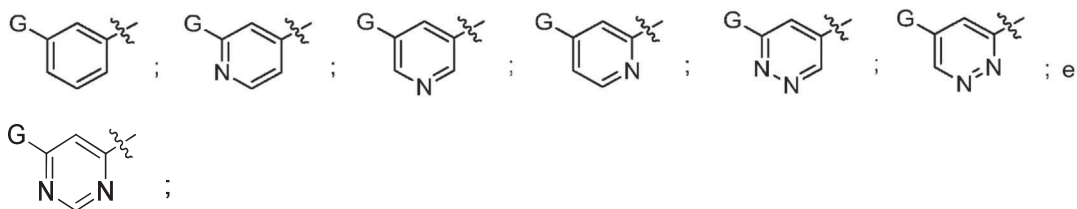
e R^c é $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$.

[0193] Uma modalidade adicional da invenção é um composto da Fórmula (I) tendo a Fórmula (IIb):



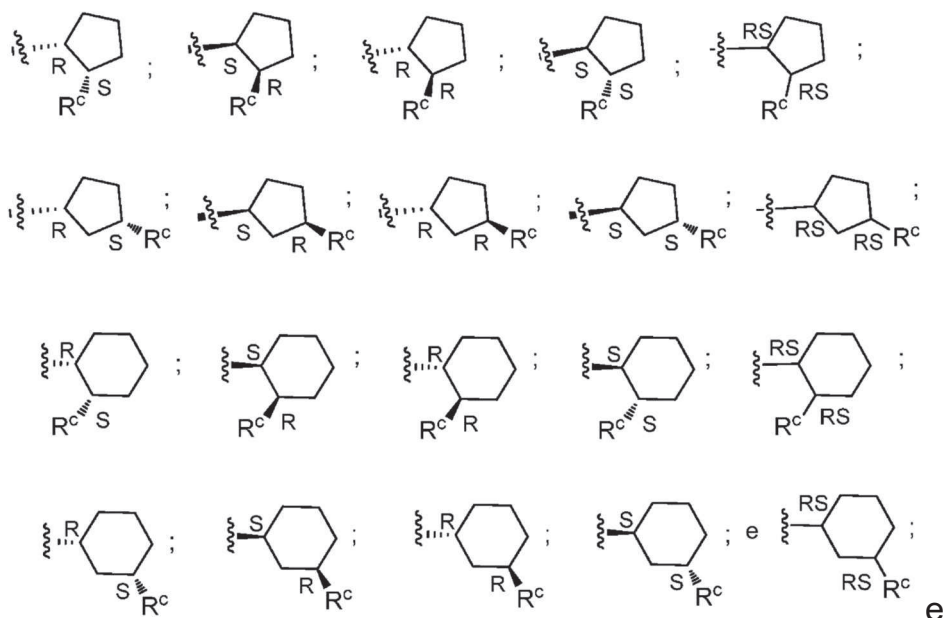
na qual:

G-A é selecionado do grupo que consiste em:



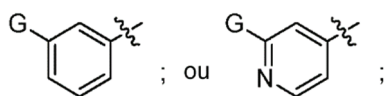
G é selecionado do grupo que consiste em: Alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, fenila, e piridila.

[0194] R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em:

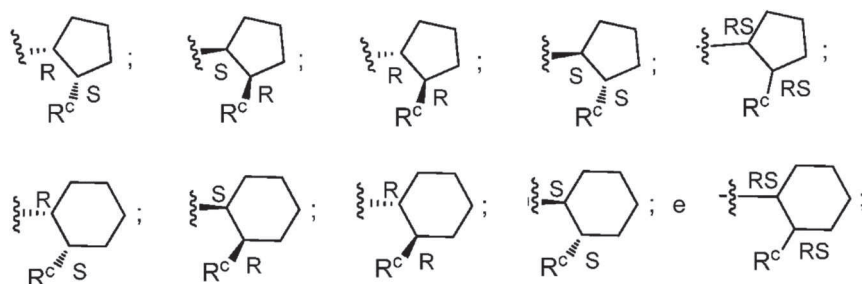


R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terc*-butila), NH(C=O)alquila C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, e NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

[0195] Uma modalidade adicional da invenção é um composto da Fórmula (I) tendo a Fórmula (IIb) em que: G-A é



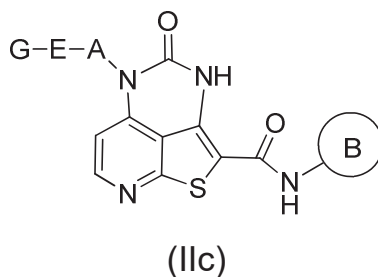
G é fenila ou piridila; R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em:



e R^c é NH(C=O)CH=CH₂.

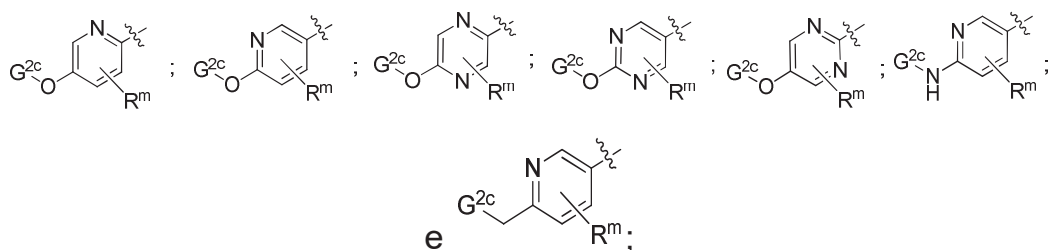
[0196] Uma modalidade adicional da invenção é um composto da

Fórmula (I) tendo a Fórmula (IIc):



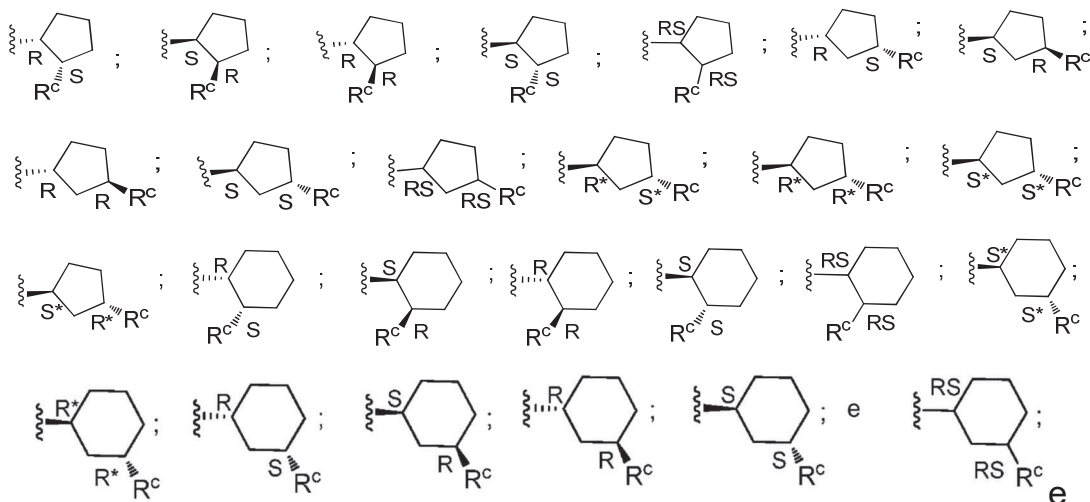
na qual:

G-E-A é selecionado do grupo que consiste em:



em que G^{2c} é selecionado do grupo que consiste em: alquila C₁₋₆, fenila, pirimidinila, piridila, piridila substituída com CH₃, e cicloalquila C₃₋₆; e R^m é H ou CH₃;

O anel B é selecionado do grupo que consiste em:

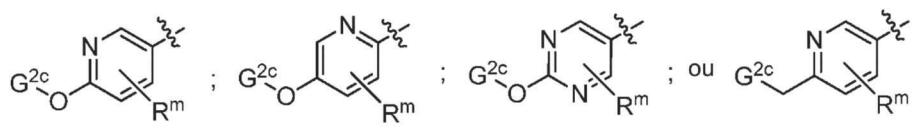


R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terc*-butila), NH(C=O)alquila C₁₋₃, NH(C=O)CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, e NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

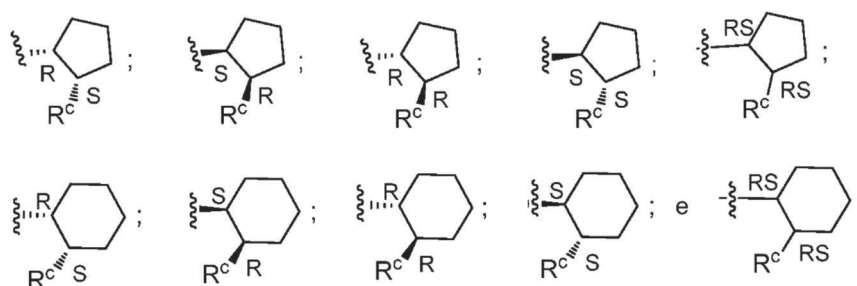
[0197] Uma modalidade adicional da invenção é um composto da

Fórmula (I), tendo a Fórmula (IIc) em que:

Uma modalidade adicional da invenção é um composto da Fórmula (I) tendo a Fórmula (IIc): em que G-E-A é



G^{2c} é alquila C_{1-6} , fenila, ou piridila; R^m é H ou CH_3 ; O anel B é



e R^c é $NH(C=O)CH=CH_2$.

[0198] A revelação também se refere a métodos de uso dos compostos aqui descritos para tratar indivíduos diagnosticados com ou sofrendo de uma doença, distúrbio ou uma condição mediada pela tirosina quinase de Bruton. Esses métodos são realizados pela administração ao indivíduo de um composto da revelação em uma quantidade suficiente para inibir a tirosina quinase de Bruton.

[0199] Em um aspecto adicional, são aqui fornecidos métodos para inibir a tirosina quinase de Bruton em um indivíduo que precisa de tratamento pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Alguns aspectos da revelação são direcionados a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de uma doença autoimune pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Em alguns aspectos, a doença autoimune é, por exemplo, doença inflamatória intestinal, artrite, lúpus, artrite reumatoide, artrite psoriática, osteoartrite, doença de Still, artrite juvenil, diabetes, miastenia grave,

tiroidite de Hashimoto, tiroidite de Ord, doença de Graves, síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, síndrome de opsoclonia-mioclônia, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolípido, anemia aplástica, hepatite autoimune, doença celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopênica idiopática, neurite óptica, escleroderma, cirrose biliar primária, síndrome de Reiter, arterite de Takayasu, arterite temporal, anemia hemolítica autoimune a quente, granulomatose de Wegener, psoríase, alopecia universal, doença de Behçet, fadiga crônica, disautonomia, endometriose, cistite intersticial, neuromiotonia, escleroderma ou vulvodínia. Quando usados para o tratamento de uma doença autoimune, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de uma doença autoimune, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças autoimunes.

[0200] Outras modalidades da revelação são direcionadas a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de uma condição heteroimune pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Em alguns aspectos, a condição ou doença heteroimune é, por exemplo uma doença de enxerto-contra-hospedeiro, transplante, transfusão, anafilaxia, alergia, hipersensibilidade tipo I, conjuntivite alérgica, rinite alérgica ou dermatite atópica. Quando usados para o tratamento de uma condição heteroimune, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de uma condição heteroimune, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças heteroimunes.

[0201] Outras modalidades da revelação são direcionadas a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de uma doença inflamatória através da administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Em certas modalidades, a doença inflamatória é, por exemplo, artrite, asma, apendicite, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, colite, conjuntivite, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fascite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, hepatite, hidradenite supurativa, laringite, mastite, meningite, mielite, miocardite, miosite, nefrite, ooforite, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotidite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, proctite, prostatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendinite, amigdalite, uveíte, vaginite, vasculite ou vulvite. Quando usados para o tratamento de uma doença inflamatória, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de uma doença inflamatória, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças inflamatórias.

[0202] Outras modalidades da revelação são direcionadas a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de câncer por meio da administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Em uma modalidade, o câncer é um distúrbio proliferativo de células B, por exemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crônico, leucemia linfocítica crônica, leucemia prolinfocítica de células, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplênico da zona marginal, mieloma das células do

plasma, plasmacitoma, linfoma extranodal de células B da zona marginal, linfoma nodal de células B da zona marginal, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal (tímico) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma primário de efusão, linfoma/leucemia de burkitt, ou granulomatose linfomatoide. Os cânceres que são particularmente adequados para serem tratados com compostos da revelação incluem linfoma de células do manto e leucemia linfocítica crônica e macroglobulinemia, bem como mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, quando o indivíduo está sofrendo de um câncer, um agente anticâncer é administrado ao indivíduo em adição a um dos compostos acima mencionados. Em uma modalidade, o agente anticâncer é um inibidor da sinalização de proteína quinase ativada por mitogênio, por exemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, ou LY294002. Quando usados para o tratamento de câncer, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de câncer, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de câncer.

[0203] Outras modalidades da revelação são direcionadas a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de um distúrbio tromboembólico pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Em uma modalidade adicional, o distúrbio tromboembólico é, por exemplo, infarto do miocárdio, angina pectoris, reoclusão após angioplastia, restenose após angioplastia, reoclusão após cirurgia de revascularização aortocoronária, restenose após cirurgia de revascularização aortocoronária, derrame, isquemia transitória, um distúrbio oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda. Quando usados para o tratamento de um distúrbio tromboembólico, os

compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de um distúrbio tromboembólico, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de distúrbios tromboembólicos.

[0204] Outras modalidades da revelação são direcionadas a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de uma doença respiratória pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Em alguns aspectos, a doença respiratória é asma. Em uma modalidade adicional deste aspecto, a doença respiratória inclui, mas não se limita a, síndrome de desconforto respiratório do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível a aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma infantil, asma em adultos, asma variante com tosse, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma sazonal. Quando usados para o tratamento de uma doença respiratória, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usado para o tratamento de uma doença respiratória, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças respiratórias.

[0205] Em um outro aspecto, são apresentados métodos para evitar artrite reumatoide e osteoartrite, que compreendem administrar ao indivíduo, ao menos uma vez, uma quantidade eficaz de ao menos um composto da Fórmula (I). Quando usados para o tratamento de artrite reumatoide ou osteoartrite, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para

o tratamento da artrite reumatoide ou osteoartrite, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de artrite reumatoide ou osteoartrite.

[0206] Em um outro aspecto, são apresentados métodos para tratamento de respostas inflamatórias da pele, que compreendem administrar ao indivíduo, ao menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I). Essas respostas inflamatórias da pele incluem, a título de exemplo, dermatite, dermatite de contato, eczema, urticária, rosácea, e cicatrizes. Em um outro aspecto, são apresentados métodos para redução de lesões psoriáticas na pele, articulações, ou outros tecidos ou órgãos, que compreendem a administração ao dito mamífero de uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula (I). Quando usados para o tratamento destas condições, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento destas condições, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento dessas condições.

[0207] Em aspectos preferenciais, os compostos da revelação podem ser usados para tratar artrite reumatoide.

[0208] Os compostos da revelação podem também ser usados para tratar lúpus eritematoso sistêmico.

[0209] Os compostos da revelação podem também ser usados para tratar distúrbios de pênfigo e distúrbios penfigoides.

[0210] Em alguns aspectos, os compostos da Fórmula (I) podem ser administrados em combinação com um inibidor do CYP 3A4, de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[0211] Nos métodos de tratamento de acordo com a revelação, uma

quantidade eficaz de um agente farmacêutico de acordo com a revelação é administrada a um indivíduo sofrendo de, ou diagnosticado com, esse tipo de doença, distúrbio ou condição. Uma "quantidade eficaz" significa uma quantidade ou dose suficiente para produzir de modo geral o benefício terapêutico ou profilático em pacientes precisando de tal tratamento para a doença, o distúrbio ou a condição designados. As quantidades eficazes ou doses dos compostos da presente revelação podem ser determinadas por meio de métodos rotineiros, como modelagem, estudos de aumento de dose ou testes clínicos, e ao levar em consideração os fatores rotineiros, por exemplo o modo ou a rota de administração ou de aplicação de medicamentos, a farmacocinética do composto, a gravidade e o curso da doença, do distúrbio ou da condição, a terapia anterior ou existente do indivíduo, o estado de saúde do indivíduo e sua resposta a fármacos, bem como o julgamento do médico responsável pelo tratamento. Um exemplo de dose está na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 200 mg de composto por kg de peso corporal do indivíduo, por dia, de preferência cerca de 0,05 a 100 mg/kg/dia, ou cerca de 1 a 35 mg/kg/dia, em unidades de dosagem únicas ou divididas (por exemplo, duas, três ou quatro vezes ao dia). Para um ser humano de 70 kg, uma faixa ilustrativa de dosagem adequada é de cerca de 0,05 a cerca de 7 g/dia, ou de cerca de 0,2 a cerca de 2,5 g/dia.

[0212] Além disso, os compostos da revelação podem ser usados em combinação com ingredientes ativos adicionais no tratamento das condições acima. Os ingredientes ativos adicionais podem ser coadministrados separadamente com um composto da revelação ou incluídos com esse tipo de agente em uma composição farmacêutica de acordo com a revelação. A combinação pode servir para aumentar a eficácia (por exemplo, pela inclusão na combinação de um composto que intensifica a potência ou efetividade de um agente ativo de acordo com a revelação), diminuir um ou mais efeitos colaterais, ou diminuir a dose

necessária do agente ativo de acordo com a revelação.

[0213] Os compostos da revelação são usados, sozinhos ou em combinação com um ou mais ingredientes ativos adicionais, para formular composições farmacêuticas da revelação. Uma composição farmacêutica da revelação compreende: (a) uma quantidade eficaz de ao menos um composto de acordo com a revelação; e (b) um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0214] As formas de liberação das composições farmacêuticas contendo uma ou mais unidades de dosagem dos agentes ativos podem ser preparadas com o uso de excipientes farmacêuticos adequados e técnicas de composição conhecidas ou que venham a tornar-se disponíveis aos versados na técnica. As composições podem ser administradas nos métodos da invenção por uma rota de liberação adequada, por exemplo, pelas vias oral, parenteral, retal, tópica ou ocular, ou por inalação.

[0215] A preparação pode estar sob a forma de tabletes, cápsulas, sachês, drágeas, pós, grânulos, pastilhas, pós para reconstituição, preparações líquidas ou supositórios. De preferência, as composições são formuladas para infusão intravenosa, administração tópica ou administração oral.

[0216] Para administração oral, os compostos da revelação podem ser fornecidos sob a forma de tabletes ou cápsulas, ou sob a forma de uma solução, emulsão ou suspensão. Para preparar as composições para via oral, os compostos podem ser formulados para resultar em uma dosagem de, por exemplo, cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/kg diariamente, ou de cerca de 0,05 a cerca de 35 mg/kg diariamente, ou de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg diariamente. Por exemplo, uma dosagem diária total de cerca de 5 mg a 5 g diariamente pode ser realizada pela dosagem uma vez, duas vezes, três ou quatro vezes por dia.

[0217] Os tabletes de uso oral podem incluir um composto de

acordo com a revelação misturado a excipientes farmacologicamente aceitáveis como diluentes inertes, agentes de desintegração, agentes de ligação, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes. As cargas inertes adequadas incluem carbonato de sódio e de cálcio, fosfato de sódio e de cálcio, lactose, açúcar de amido, glicose, metilcelulose, estearato de magnésio, manitol, sorbitol e similares. Exemplos de excipientes líquidos para uso oral incluem etanol, glicerol, água e similares. Amido, polivinilpirrolidona (PVP), amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina e ácido algínico são agentes de desintegração adequados. Os agentes de ligação podem incluir amido e gelatina. O agente lubrificante, caso esteja presente, pode ser estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Caso seja desejado, os tabletes podem ser revestidos com um material como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, para retardar a absorção no trato gastrointestinal, ou podem ser revestidos com um revestimento entérico.

[0218] As cápsulas para administração oral incluem cápsulas de gelatina dura ou macia. Para preparar cápsulas de gelatina dura, compostos da revelação podem ser misturados a um diluente sólido, semissólido ou líquido. As cápsulas de gelatina macia podem ser preparadas mediante a mistura do composto da revelação com água, um óleo, como óleo de amendoim ou óleo de oliva, parafina líquida, uma mistura de mono- e diglicerídeos de ácidos graxos de cadeia curta, polietilenoglicol 400, ou propilenoglicol.

[0219] Os líquidos para administração oral podem estar sob a forma de suspensões, soluções, emulsões ou xaropes, ou podem ser liofilizados ou apresentados sob a forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais composições líquidas podem, opcionalmente conter: excipientes farmacologicamente aceitáveis como agentes de suspensão (por exemplo, sorbitol,

metilcelulose, alginato de sódio, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio e similares); veículos não aquosos, por exemplo, óleo (por exemplo, óleo de amêndoa ou óleo de coco fracionado), propilenoglicol, álcool etílico, ou água; conservantes (por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou de propila ou ácido sórbico); agentes umectantes como lecitina; e, se desejado, agentes flavorizantes ou corantes.

[0220] Os agentes ativos da presente revelação podem, também, ser administrados por vias não orais. Por exemplo, as composições podem ser formuladas para administração retal, sob a forma de um supositório. Para uso parenteral, inclusive pelas rotas intravenosa, intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea, os compostos da revelação podem ser fornecidos em soluções ou suspensões aquosas estéreis, tamponadas a um pH e uma isotonicidade adequados, ou em óleo parenteralmente aceitável. Veículos aquosos adequados incluem solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. Estas formas serão apresentadas sob a forma de dose unitária, como ampolas ou dispositivos de injeção descartáveis, em formas com múltiplas doses, como em frascos dos quais a dose adequada pode ser retirada, ou em uma forma sólida ou pré-concentrada que pode ser usada para preparar uma formulação injetável. As doses ilustrativas para infusão estão na faixa de cerca de 1 a 1.000 $\mu\text{g/kg/minuto}$ de composto, misturado a um carreador farmacêutico ao longo de um período na faixa de vários minutos a vários dias.

[0221] Para administração tópica, os compostos podem ser misturados com um veículo farmacêutico a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 10% de medicamento para veículo. Um outro modo de administrar os compostos da revelação pode usar uma formulação em emplastro para obter-se aplicação transdérmica.

[0222] Os compostos da presente revelação podem, alternativa-

mente, ser administrados em métodos desta revelação por meio de inalação, através das rotas nasal ou oral, por exemplo em uma formulação para aspersão também contendo um carreador adequado.

[0223] Exemplos de compostos úteis em métodos da revelação serão agora descritos por referência aos esquemas sintéticos ilustrativos quanto a sua preparação geral, abaixo, e os exemplos específicos em seguida. Os versados na técnica reconhecerão que, para obter os vários compostos da presente invenção, os materiais de partida podem ser adequadamente selecionados de modo que os substituintes mais desejados sejam levados através dos esquemas de reação com ou sem proteção, conforme for adequado, para resultar no produto desejado. Alternativamente, pode ser necessário ou desejável empregar, em lugar do substituinte mais desejado, um grupo adequado que possa ser carreado através dos esquemas de reação e substituído conforme adequado com o substituinte desejado. Exceto onde especificado em contrário, as variáveis são conforme definido acima em referência à Fórmula (I). As reações podem ser realizadas entre o ponto de fusão e a temperatura de refluxo do solvente, e de preferência entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. As reações podem ser aquecidas empregando aquecimento convencional ou aquecimento por microondas. As reações podem, também, ser conduzidas em recipiente de pressão lacrado acima da temperatura de refluxo normal do solvente.

[0224] Os compostos da revelação podem ser preparados com o uso do conhecimento do versado na técnica em combinação com a presente revelação. Por exemplo, os compostos da revelação podem ser preparados de acordo com os esquemas e exemplos a seguir.

Abreviações

[0225] Tabela 3. Abreviações e acrônimos usados na presente invenção incluem os seguintes:

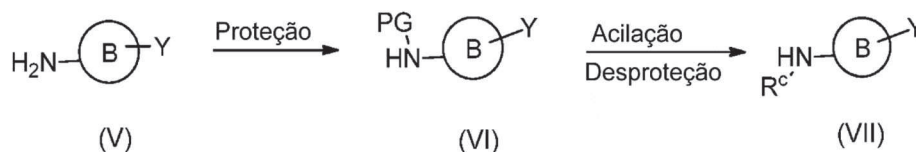
Tabela 3.

Termo	Sigla/Abreviatura
Acetonitrila	ACN, MeCN
terc-Butilcarbamoíla	BOC
Dicarbonato de di-terc-butila	(Boc) ₂ O
Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio	BOP
1,1'-carbonildi-imidazol	CDI
Terra de Diatomáceas	CELITE® 545,
Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino-oxi)dimetilamino-morfolino-carbênio	COMU®
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DBU
Cloreto de metileno, diclorometano	DCM
Azodiformato de di-isopropila	DIAD
N, N-di-isopropiletilamina	DIPEA, DIEA, base de Hunig
N,N-Dimetilformamida	DMF
4-Dimetil-aminopiridina	DMAP
Sulfóxido de dimetila	DMSO
Deutero-dimetil sulfóxido	DMSO- <i>d</i> ₆
Difenilfosfino ferroceno	dppf
Bis[(2 difenilfosfino)fenil]éter	DPEphos
Di-terc-butilfosfino ferroceno	dtbpf
1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodi-imida	EDCI, EDC, EDAC
Ionização por Eletrospray	ESI
Acetato de etila	EtOAc ou EA ou AcOEt
Etanol	EtOH
Cromatografia de Coluna Rápida	FCC
Hexafluorofosfato de 2-(1H-9-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamínio	HATU
Ácido acético	HOAc, AcOH
1-Hidroxi-7-azabenzotriazol	HOAT, HOAt
1-Hidroxibenzotriazol	HOBT
Cromatografia líquida de alta pressão	HPLC
Álcool isopropílico	IPA
Deterometanol	MeOD- <i>d</i> ₄

Termo	Sigla/Abreviatura
Metanol	MeOH
Cloreto de metanossulfonila	MsCl
Éter metílico e terc-butílico	MTBE
Metóxido de sódio	NaOMe
Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)	Pd(PPh ₃) ₄
Acetato de paládio (II)	Pd(OAc) ₂
[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)	Pd(dppf)Cl ₂
Paládio(II)bis(trifenilfosfina)dicloreto, dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂
Trifenilfosfina	PPh ₃
Precipitado	ppt
Ácido p-toluenossulfônico	<i>p</i> -TsOH, PTSA
(Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino)fosfônio	PyBOP
Hexafluorofosfato de bromo tripirrolidino fosfônio	PyBrOP®
Temperatura ambiente	rt
Cromatografia com fluido supercrítico	SFC
Cloreto de tionila	SOCl ₂
Fluoreto de tetrabutilamônio	TBAF
terc-Butil(cloro)dimetilsilano	TBSCl
Trietilamina	TEA
Ácido trifluoroacético	TFA
Anidrido trifluoroacético	TFAA
Tetra-hidrofurano	THF
Cromatografia de camada fina	TLC

Exemplos preparatórios

[0226] Exemplos de compostos úteis em métodos da invenção serão agora descritos por referência aos esquemas sintéticos ilustrativos quanto à sua preparação geral, abaixo, e os exemplos específicos seguintes.

ESQUEMA 1

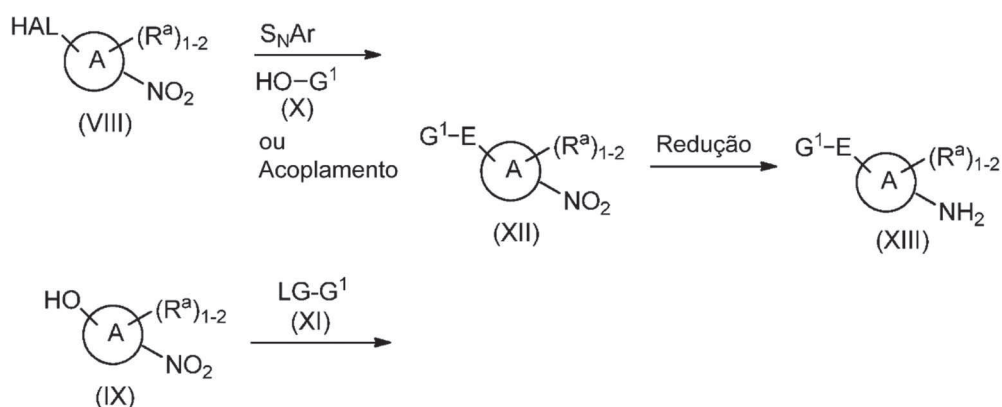
[0227] De acordo com o esquema 1, um composto da Fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila C₅₋₆, Y é OH ou NH₂, e PG é um grupo protetor de nitrogênio adequado, como BOC, está disponível para comercialização ou é sinteticamente acessível empregando-se condições conhecidas pelo versado na técnica, a partir de um composto da Fórmula (V). A acilação de um composto da Fórmula (VI), onde Y é NH₂, com um agente acilante adequado como os anidridos e haletos de ácidos carboxílicos como anidrido acético, anidrido propiônico, cloreto de prop-2-enoíla, alquilC₁₋₆(C=O)Cl, e similares, na presença de uma base adequada como TEA, DIPEA, e similares, com ou sem a presença de um reagente como DMAP, em um solvente adequado como THF, DCM, e similares, a temperaturas na faixa de 0°C a 25°C, durante um período de 2 a 6 horas, para fornecer um composto de onde Y é NH₂, e R^{c'} é (C=O)CH=CH₂, e (C=O)-alquila C₁₋₆. Nos casos em que o composto de amina tem um grupo protetor (PG) carbamato de *terc*-butila (BOC), a remoção do grupo protetor (PG) carbamato de *terc*-butila (BOC), é realizada usando-se um ácido como HCl, TFA, ácido p-toluenossulfônico, em um solvente como MeOH, dioxano, ou DCM. Em uma modalidade preferencial, a desproteção é obtida com o uso de HCl/MeOH ou TFA/DCM.

[0228] Um composto de Fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila C₅₋₆, e Y é NH₂ é preparado a partir de um composto de Fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila C₅₋₆, e Y é OH sob condições de Mitsunobu. Em duas etapas, a reação de um composto de Fórmula (VI), onde Y é OH, com trifenilfosfano, DIAD, e, ftalimida, seguida de hidrazinólise com hidrato de hidrazina em um solvente como EtOH, fornece um composto de Fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila C₅₋₆, PG é

BOC, e Y é NH₂.

[0229] Um composto de Fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila C₅₋₆, PG é BOC, e Y é CO₂H, é reagido com fosforazidato de difenila (DPPA), fenilmetanol, e uma base como TEA, em um solvente como tolueno, a uma temperatura de cerca de 100°C, durante um período de 18 a 24 horas, para fornecer um composto (VI) onde PG é BOC, e Y é NH-(C=O)OCH₂fenila. A desproteção da CBz, sob condições conhecidas pelo versado na técnica, por exemplo, com o uso de hidrogenação (H₂, 207 kPa (30 psi)) usando-se Pd(OH)₂, produz um composto da Fórmula (VI), onde PG é BOC, e Y é NH₂.

ESQUEMA 2



[0230] De acordo com o esquema 2, um composto comercialmente disponível ou sinteticamente acessível da Fórmula (VIII), onde A é fenila, ou um anel heteroarila de seis membros contendo um ou dois membros de nitrogênio, HAL é Br ou F, e R^a é independentemente H, halo, e CH₃, é reagido em uma reação de substituição nucleofílica aromática com um álcool comercialmente disponível ou acessível sinteticamente da Fórmula G¹-OH (X), onde G¹ é fenila, cicloalquila C₃₋₆, ou alquila C₁₋₆, uma base adequada como NaH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, em um solvente adequado como DMF, DMA, THF, dioxano, e similares, para fornecer um composto de Fórmula (XII), onde E é O.

[0231] Em um método alternativo, um composto de Fórmula (XII), em que E é O, é preparado a partir de um composto de Fórmula (VIII),

em que HAL é F, e R^a é OH, em uma reação de acoplamento. Por exemplo, a reação de um composto da Fórmula (VIII) com um ácido borônico ou éster borônico de arila ou heteroarila comercialmente disponível ou sinteticamente acessível, como ácido fenilborônico, um catalisador de metal como acetato de cobre (II), uma base como trimetilamina, em um solvente como DCM, e similares, por um período de cerca de 16 h, fornece um composto de Fórmula (XII), em que R^a é F e E é O.

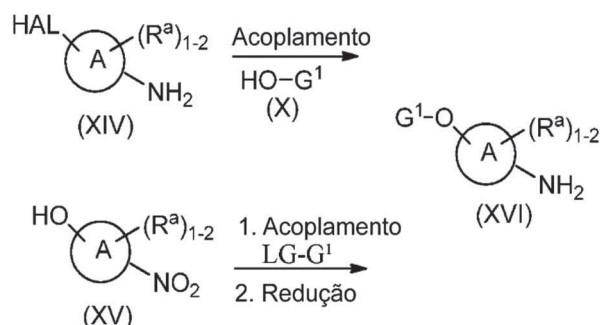
[0232] Um composto de Fórmula (IX), em que R^a é alquila C₁₋₆, é reagido com um composto comercialmente disponível ou sinteticamente acessível de Fórmula LG-G¹ (XI), em que LG é um grupo de saída como Cl, Br, I, ou metanossulfonato, e G¹ é alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ ou heterocicloalquila C₃₋₆, uma base adequada como NaH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, em um solvente adequado como DMF, DMA, THF, dioxano, e similares para fornecer um composto de Fórmula (XII), em que E é O, e G¹ é alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ ou heterocicloalquila C₃₋₆.

[0233] Um composto de Fórmula (XII), onde o anel A é piridila, E é N-PG, e G¹ é alquila C₁₋₆, é preparado a partir de um composto de Fórmula (VII), onde HAL é Cl, e R^a é alquila C₁₋₆. Por exemplo, 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina é reagida com uma amina como propan-2-amina, seguido por reação com DMAP, dicarbonato de di-terc-butila, em um solvente como THF, para fornecer um composto de Fórmula (XII), onde o anel A é piridila, E é N, substituído com um grupo protetor (BOC), e G¹ é alquila C₁₋₆.

[0234] A redução da porção nitro de um composto da Fórmula (XII), onde E é O ou N-PG, G¹ é fenila, alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, piridila, empregando-se condições conhecidas pelo versado na técnica, por exemplo, redução com ferro (Fe), em um solvente como EtOH/água, na presença de NH₄C ou HCl concentrado, a uma temperatura na faixa de

0°C a 25°C, durante um período de 2 a 6 horas, fornece a anilina correspondente de Fórmula (XIII). A redução de um composto nitro da Fórmula (VII), é também obtida com o uso de condições de hidrogenação, por exemplo, reação com um catalisador de paládio como Pd/C, Pd(OH)₂, Pt/C e similares, em um solvente adequado como THF, MeOH, EtOAc, ou uma mistura dos mesmos, na presença de H₂ (por exemplo em pressão atmosférica ou em 207 a 345 kPa (30 a 50 psi)), a temperaturas na faixa de temperatura ambiente a 50°C, para fornecer um composto de amina da Fórmula (XIII). A redução de um composto nitro de Fórmula (XII), é também obtida empregando-se Zn, cloreto de amônio, em um solvente adequado ou mistura de solventes como acetona/água, a uma temperatura na faixa de 0°C à temperatura ambiente, durante um período de cerca de 2 a 6 h, para fornecer um composto de amina da Fórmula (XIII).

ESQUEMA 3



[0235] De acordo com o esquema 3, um composto de Fórmula (XIV), onde o anel a é uma fenila ou heteroarila adequadamente substituída contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, e HAL é Cl, ou Br, e R^a é alquila C₁₋₆, é reagido em uma reação de acoplamento cruzado catalisada por cobre com um composto de Fórmula G¹-OH, onde G¹ é fenila, ou heteroarila contendo 1 a 2 membros de nitrogênio. Por exemplo, um composto de Fórmula (XV), como 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina, é reagido com um composto de Fórmula (X), como fenol, um catalisador de cobre como Cu, CuI, e similares, *N,N*-dimetilglicina, uma base como K₂CO₃, Cs₂CO₃, e similares, em um solvente adequado como dioxano,

DMSO, e similares, a uma temperatura de cerca de 90°C, durante um período de 1 a 3 dias, fornece 4-metil-2-fenoxipirimidin-5-amina. Em um método alternativo, as reações de acoplamento são realizadas na ausência de um catalisador, empregando-se aquecimento convencional ou por micro-ondas, com uma base como K_2CO_3 , em um solvente como DMSO.

[0236] Um composto da Fórmula (XXI) é também preparado a partir de um composto da Fórmula (IX) em duas etapas. Em uma primeira etapa, o acoplamento com um composto da Fórmula (IX), onde o anel A é fenila, ou um anel heteroarila contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, R^a é alquila C_{1-6} , é reagido com um composto de Fórmula LG- G^1 , onde LG é Cl, e G^1 é alquila C_{1-6} , ou um anel heteroarila contendo 6 a 12 membros de nitrogênio conforme anteriormente descrito. Em uma segunda etapa, a redução da porção nitro empregando-se condições conhecidas pelo versado na técnica fornece um composto de Fórmula (XVI).

ESQUEMA 4

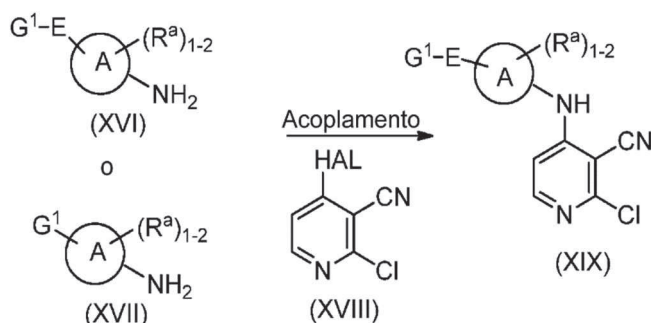


[0237] De acordo com o esquema 4, um composto haleto de arila de Fórmula (XIV), onde o anel A é fenila, ou um anel heteroarila contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, HAL é Cl, Br, e R^a é H ou alquila C_{1-6} , são submetidos a uma reação de acoplamento cruzado catalisada por metal de transição como reações de Suzuki, Negishi, e Grignard. Por exemplo, a reação de um composto da Fórmula (XIV) com um éster ou ácido alquilborônico ou arilborônico comercialmente disponível ou acessível sinteticamente, na presença de um catalisador de paládio adequado como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$, e similares, uma base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , e similares, em um solvente adequado como acetonitrila, de THF, MeOH, EtOH, tolueno, dioxano, água, ou

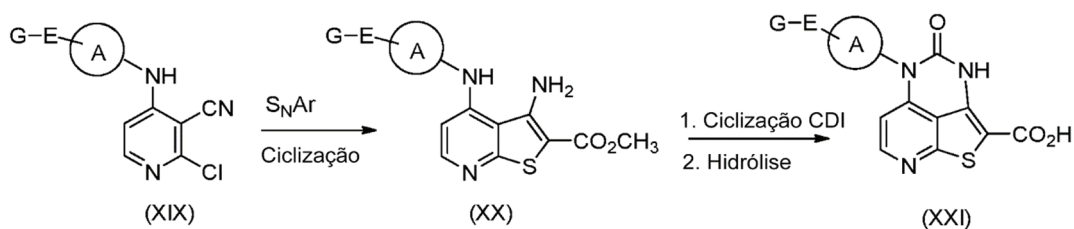
uma mistura dos mesmos, empregando-se aquecimento convencional ou por micro-ondas, a temperaturas na faixa de 80°C a 120°C, durante um período de 12 a 24 horas, para fornecer um composto de Fórmula (XVII), em que G^1 é alquila C_{1-6} ou fenila.

[0238] De maneira similar, um composto arila ou haleto de arila de Fórmula (XIV), onde o anel A é fenila, ou um anel heteroarila contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, HAL é Cl, Br, e R^a é H ou alquila C_{1-6} , é reagido com um reagente de Grignard como cloreto de isopropilmagnésio, ou um reagente de organozinco como brometo de isobutilzinco (II), brometo de ciclobutilzinco (II), e similares, na presença de um catalisador de paládio como $Pd(dppf)Cl_2$ DCM, $Pd(dppf)_2Cl_2$, e similares, em um solvente adequado como THF, a temperaturas na faixa de -78°C até a temperatura de refluxo do solvente, para fornecer um composto de Fórmula (XVII), em que G^1 é alquila C_{1-6} .

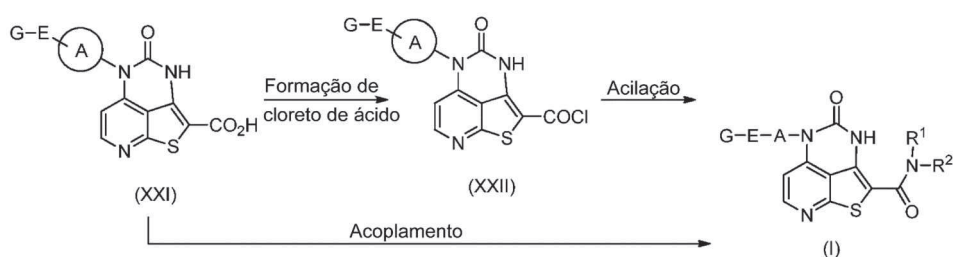
ESQUEMA 5



[0239] De acordo com o esquema 5, haletos de arila da Fórmula (XVIII), em que HAL é I, Cl ou Br, são submetidos a uma arilação catalizada por paládio com um composto da Fórmula (XVI) ou (XVII), em que G^1 é fenila, e cicloalquila C_{3-6} , R^a é H ou alquila C_{1-6} , na presença de um catalisador de paládio como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, e similares, um ligante como Xantphos, S-Phos, BINAP, DPEPhos, uma base adequada como NaOtBu, Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , em um solvente adequado como ACN, THF, tolueno, dioxano, e similares, empregando-se aquecimento convencional ou por micro-ondas, a temperaturas na faixa de 60 a 120°C, para fornecer um composto de Fórmula (XIX), onde E é uma ligação, ou O.

ESQUEMA 6

De acordo com o esquema 6, um composto de nitrila de Fórmula (XIX) é reagido em uma reação de substituição aromática nucleofílica com tioacetato de etila, sob condições básicas, seguido de fechamento de anel, para produzir um composto de carboxilato de tienopiridina de Fórmula (XX). Um composto de Fórmula (XXI) é preparado em duas etapas a partir de um composto de Fórmula (XX). Em uma primeira etapa, reação de um composto de Fórmula (XX) com CDI; em solvente adequado como 1,dioxano, e similares; em temperatura de refluxo; por um período de 12 a 24 h. Em uma segunda etapa, hidrólise da porção éster, com uma base adequada como NaOH, LiOH e similares, em um solvente como MeOH, e similares, a temperaturas na faixa de temperatura ambiente a 50°C, por um período de 12 a 24 horas, produz um composto ácido de Fórmula (XXI).

ESQUEMA 7

[0240] De acordo com o esquema 7, um composto ácido da Fórmula (XXI), conforme descrito acima, é primeiramente convertido em um composto de cloreto de ácido de Fórmula (XXII). Por exemplo, um composto da Fórmula (XXI) é tratado com um agente de cloração como cloreto de tionila e similares; em um solvente como tolueno, e similares, para formar um composto de Fórmula (XXII).

[0241] As reações de acoplamento são obtidas por técnicas convencionais de formação de ligação de amida, as quais são bem conhecidas pelo versado na técnica, conforme representado no esquema 5. Por exemplo, um composto de haleto de acila (por exemplo, cloreto) de Fórmula (XXI), é reagido com (1s,3r,5R,7S)-3-aminoadamantan-1-ol, ou uma amina de Fórmula (V), (VI), ou (VII) na presença de um excesso de uma amina terciária como TEA, piridina, e similares, opcionalmente na presença de um catalisador adequado como DMAP, em um solvente adequado como DCM ou THF, a uma temperatura na faixa de temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente, para fornecer um composto da Fórmula (I). Uma variedade de outras metodologias de acoplamento de aminoácidos são usadas para acoplar os compostos da Fórmula (XXI). A reação de uma amina comercialmente disponível ou sinteticamente acessível de Fórmula (V), (VI), ou (VII); com um ácido adequadamente substituído de Fórmula (XXI) sob condições de formação de ligação amida, fornece um composto da Fórmula (I). Em uma modalidade preferencial, um composto da Fórmula (V), (VI), ou (VII), como uma base livre ou como um sal ácido, é reagido com um composto ácido de Fórmula (XXI) na presença de um agente desidratante como HOBt/EDAC, HATU, HOAT, T3P®, e similares; uma base adequadamente selecionada, como DIPEA, TEA, e similares; em um solvente orgânico ou mistura do mesmo como tolueno, acetonitrila, acetato de etila, DMF, THF, cloreto de metileno, e similares; para fornecer um composto de Fórmula (I). Em uma modalidade particularmente preferencial, o agente desidratante é HATU e a base é TEA ou DIPEA. Nos casos em que o composto de amina da Fórmula (V), (VI), ou (VII) tem um grupo protetor (PG) carbamato de *terc*-butila (BOC), a remoção do grupo protetor (PG) carbamato de *terc*-butila (BOC), é feita usando-se um ácido como HCl, TFA, ácido p-toluenossulfônico, em um solvente como

MeOH, dioxano, ou DCM. Em uma modalidade preferencial, a desproteção é obtida com o uso de HCl/MeOH ou TFA/DCM.

[0242] Um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com NH_2 , é reagido sob condições de aminação redutora com um aldeído adequado como formaldeído, paraformaldeído, um agente redutor como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, e similares, em um solvente adequado como DCM, MeOH, THF, e similares, para produzir um composto da Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $N(CH_3)_2$. Em um método alternativo, um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com NH_2 , é reagido em uma síntese em duas etapas, com paraformaldeído, para formar a imina em uma primeira etapa, seguida por hidrogenação com H_2 e Pd/C para produzir um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(CH_3)$.

[0243] Um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com NH_2 , é reagido com um agente de acilação como os anidridos e haletos de ácidos carboxílicos como anidrido acético, prop-2-enoato de prop-2-enoíla, anidrido propiônico, $alquilC_{1-6}(C=O)Cl$, e similares, sob as condições anteriormente descritas, para fornecer um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(C=O)-alquila C_{1-3}$, e $NH(C=O)CH=CH_2$.

[0244] Um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com NH_2 , é reagido com um ácido adequado como ácido 2-(dimetilamino)acético, Boc-sarcosina, ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acético, ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, ácido acrílico, e similares, sob condições de formação de ligação de amida anteriormente descritas para fornecer um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(C=O)CH_2NH_2$; $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$; e $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$. Uma etapa de desproteção, que emprega as condições anteriormente descritas, é usada quando aplicável.

[0245] Um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com NH_2 , é reagido com um reagente de cianação de N como BrCN, uma base como TEA, em um solvente como DCM, para fornecer um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com NH-CN.

[0246] Um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(CH_3)$, é formado em duas etapas a partir de um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com OH. Em uma primeira etapa, a oxidação com um agente oxidante como periodinano de Dess-Martin e similares, em um solvente adequado como DCM, durante um período de cerca de 16 horas. Em uma segunda etapa, a reação do composto ceto sob condições de aminação redutora descritas anteriormente, fornece um composto da Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(CH_3)$.

[0247] Um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(CH_3)$, é formado em duas etapas a partir de um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com OH. Em uma primeira etapa, a conversão do OH para o 4-metilbenzenossulfonato, por reação com uma base adequada como DIEA, cloreto de 4-metilbenzenossulfonila, em um solvente adequado como DCM, pode fornecer o 4-metilbenzenossulfonato. A reação subsequente com uma amina adequada como metilamina, e similares, pode fornecer um composto de Fórmula (I), onde R^2 é cicloalquila C_{5-6} substituída com $NH(CH_3)$.

[0248] Os compostos da Fórmula (I) podem ser convertidos em seus sais correspondentes com o uso de métodos conhecidos por um versado na técnica. Por exemplo, uma amina da Fórmula (I) é tratada com ácido trifluoroacético, HCl ou ácido cítrico em um solvente como Et_2O , CH_2Cl_2 , THF, MeOH, clorofórmio ou isopropanol para produzir a forma de sal correspondente. Alternativamente, sais de ácido trifluoro

acético ou de ácido fórmico são obtidos como um resultado de condições de purificação por HPLC de fase reversa. As formas cristalinas dos sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) podem ser obtidas na forma cristalina por recristalização a partir de solventes polares (incluindo misturas de solventes polares e misturas aquosas de solventes polares) ou a partir de solventes não-polares (incluindo misturas de solventes não-polares).

[0249] Onde os compostos têm, de acordo com esta invenção, ao menos um centro quiral, os mesmos devem existir adicionalmente como enantiômeros. Quando os compostos possuem dois ou mais centros quirais, os mesmos devem existir adicionalmente como diastereômeros. Deve ser entendido que todos esses isômeros e misturas dos mesmos são abrangidos dentro do escopo da presente invenção.

[0250] Os compostos preparados de acordo com os esquemas acima descritos podem ser obtidos como formas únicas, como enantiômeros únicos, por síntese específica quanto à forma ou por resolução. Os compostos preparados de acordo com os esquemas acima podem ser alternativamente obtidos como misturas de várias formas, como misturas racêmicas (1:1) ou não racêmicas (não 1:1). Nos casos em que são obtidas misturas racêmicas e não racêmicas de enantiômeros, os enantiômeros únicos podem ser isolados com o uso de métodos de separação convencionais conhecidos por um versado na técnica, como cromatografia quiral, recristalização, formação de sal diastereomérico, derivatização em adutos diastereoméricos, biotransformação ou transformação enzimática. Nos casos em que forem obtidas misturas regioisoméricas ou diastereoméricas, conforme aplicável, isômeros únicos podem ser separados com o uso de métodos convencionais como cromatografia ou cristalização.

[0251] Os exemplos específicos a seguir são fornecidos para ilustrar adicionalmente a invenção e as várias modalidades preferenciais.

Exemplos

[0252] Para a obtenção dos compostos descritos nos exemplos abaixo, bem como dos dados analíticos correspondentes, foram seguidos os protocolos experimentais e analíticos apresentados a seguir, exceto onde indicado em contrário.

[0253] Exceto onde especificado em contrário, as misturas de reação foram agitadas magneticamente à temperatura ambiente (ta) sob uma atmosfera de nitrogênio. Quando as soluções foram "secas", as mesmas foram geralmente submetidas à secagem com um agente secante como Na₂SO₄ ou MgSO₄. Nos casos em que as misturas, soluções e extratos foram "concentrados", os mesmos foram tipicamente concentrados em um evaporador giratório sob pressão reduzida. As reações sob condições de irradiação de micro-ondas foram executadas em um instrumento Biotage Initiator ou CEM (Reator de Micro-ondas) Discover.

[0254] Cromatografia em gel de sílica de fase normal (FCC) foi realizada em gel de sílica (SiO₂) usando cartuchos pré-embalados.

[0255] A cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa preparatória (RP HPLC) foi realizada em:

Uma HPLC Agilent com uma coluna Xterra Prep RP18 (5 µm, 30 x 100 ou 50 x 150 mm), ou uma coluna XBridge C18 OBD (5 µm, 30 x 100 ou 50 x 150 mm) e uma fase móvel de 5% de ACN em NH₄OH a 20 mM foi mantida durante 2 minutos, então, um gradiente de 5 a 99% de ACN durante 15 minutos, então, mantida a 99% de ACN durante 5 minutos, com uma vazão de 40 ou 80 ml/min. ou

Uma HPLC com equipamento Shimadzu Série LC-8A com uma coluna ODS-3 Inertsil (3 µm, 30 x 100 mm, T = 45°C), fase móvel de 5% de ACN em H₂O (ambos com 0,05% de TFA) foi mantida durante 1 minuto, então, um gradiente de 5 a 99% de ACN durante 6 minutos, então, mantida a 99% de ACN durante 3 minutos, com uma vazão de

80 ml/min. ou

Uma HPLC com equipamento Shimadzu Série LC-8A com uma coluna XBridge C18 OBD (5 µm, 50 x 100 mm), fase móvel de 5% de ACN em H₂O (ambos com 0,05% de TFA) foi mantida durante 1 minuto, então, um gradiente de 5 a 99% de ACN durante 14 minutos, então, mantida a 99% de ACN durante 10 minutos, com uma vazão de 80 ml/min. ou

HPLC Gilson com uma coluna XBridge C18 (5 µm, 100 x 50 mm), fase móvel de 5 a 99% de ACN em NH₄OH a 20 mM ao longo de 10 minutos e, então, mantida a 99% de ACN durante 2 minutos, a uma vazão de 80 ml/min.

[0256] O teste de controle de qualidade inclui identidade, pureza química e pureza radioquímica por HPLC com o uso de uma coluna XBridge C18 (5 µm, 4,6 x 250 mm) eluída com uma mistura de metanol/acetato de amônio 5 mM, 65/35, v/v a uma vazão de 1 mL/min equipada com detecção de UV (280 nm) e gama em série.

[0257] A cromatografia líquida de alta eficiência com fluido supercrítico (SFC) preparatória foi realizada em um sistema SFC preparatório Jasco, em um sistema APS 1010 da Berger Instruments ou em um SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, França). As separações foram realizadas entre 10 e 15 MPa (100-150 bar), com uma vazão variando entre 40 e 60 mL/min. A coluna foi aquecida entre 35 e 40°C.

[0258] Espectros de massa (MS "mass spectra") foram obtidos em um equipamento Agilent série 1100 MSD, com o uso de ionização por electrospray (ESI) em modo positivo, exceto onde indicado em contrário. A massa calculada (calc.) corresponde à massa exata.

[0259] Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Bruker modelo DRX. Definições para multiplicidade são as seguintes: s = singleto, d = dubleto, t= tripleto, q = quarteto, m = multipeto, br = amplo. Ficará entendido que para compostos

compreendendo um próton cambiável, o referido próton pode ou não ser visível em um espectro RMN dependendo da escolha do solvente usado para executar o espectro RMN e a concentração do composto na solução.

[0260] Foram gerados nomes de produtos químicos com o uso do equipamento ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (Cambridge-Soft Corp., Cambridge, MA) ou ACD/Name Versão 10.01 (Advanced Chemistry).

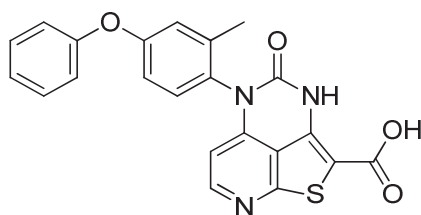
[0261] Os compostos designados como R^* ou S^* são compostos enantiopuros em que a configuração absoluta não foi determinada.

[0262] MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1. Os atropisômeros foram cromatografados para isolar os dois atropisômeros separados, com os respectivos atropisômeros individuais arbitrariamente identificados como $*S$ ou $*R$ para indicar que o composto é um único atropisômero de configuração absoluta desconhecida. Em casos para os quais a configuração absoluta de um único composto atropisomérico foi determinada, os atropisômeros são aqui nomeados como S ou R (com S correspondendo às designações alternativas aS , S_a , ou P ; e com R correspondendo às designações alternativas aR , R_a , ou M). A purificação foi realizada em uma coluna de SFC quiral (fase estacionária: Coluna Whelk O1 (S,S), 5 μm , 250 $\times$ 21,1 mm. A fase móvel foi: 40% de CO_2 , 60% de MeOH (0,2% de ácido fórmico)).

[0263] MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 2. Os atropisômeros foram cromatografados para isolar os dois atropisômeros separados, com os respectivos atropisômeros individuais arbitrariamente identificados como $*S$ ou $*R$ para indicar que o composto é um único atropisômero de configuração absoluta desconhecida. Em casos para os quais a configuração absoluta de um único composto atropisomérico foi determinada, os atropisômeros são aqui nomeados como S ou R (com S

correspondendo às designações alternativas *aS*, *S_a*, ou *P*; e com *R* correspondendo às designações alternativas *aR*, *R_a*, ou *M*). A purificação foi realizada em uma coluna de SFC quiral (fase estacionária: coluna Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 × 21,1 mm. A fase móvel foi: 60% de CO₂, 40% de EtOH (0,3% de iPrNH₂).

Intermediário 1: Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0264] Etapa A: 2-Metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A um frasco de fundo redondo foram adicionados fenol (42,5 g, 452 mmol), K₂CO₃ (125 g, 905 mmol), e DMF (500 mL). À mistura de reação adicionou-se 5-fluoro-2-nitrotolueno (70,2 g, 452 mmol) e a reação foi agitada a 80°C durante 16 h sob N₂. A reação foi diluída com NH₄Cl saturado e extraída com MTBE (3 × 400 mL). Os componentes orgânicos foram combinados, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados até a secura para fornecer o composto de título (100 g, 92% de rendimento) como um óleo marrom.

[0265] Etapa B: 2-Metil-4-fenoxianilina. A uma solução de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno (100 g, 436 mmol) e EtOH/H₂O (razão 3:1, 2000 mL) foram sequencialmente adicionados NH₄Cl (117 g, 2180 mmol) e Fe (97 g, 1700 mmol). A mistura de reação foi aquecida até refluxo durante 2 h e, então, a reação foi resfriada até 25°C, e concentrada até a secura. Ao resíduo adicionou-se água e EtOAc e a camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura saturada, secada (MgSO₄), filtrada, e concentrada até a secura para fornecer o composto do título (82 g, 90% de rendimento).

[0266] Etapa C: 2-Cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo sob uma atmosfera de N₂ foram

adicionados 2-metil-4-fenoxianilina (30 g, 150 mmol), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (51,6 g, 195 mmol), e dioxano (200 mL), seguido de bis(2- difenilfosfinofenil)éter (DPEphos) (16 g, 30 mmol), Pd(OAc)₂ (3,36 g, 15 mmol), e K₃PO₄ (89 g, 420 mmol). A mistura foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (32 g, 63% de rendimento) como um sólido amarelo.

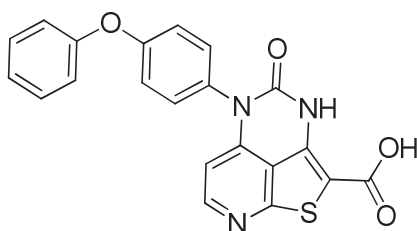
[0267] Etapa D: 3-Amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo foi adicionado 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila (36 g, 107 mmol) em MeOH (150 mL). A essa solução adicionou-se NaOMe (14,5 g, 268 mmol) em MeOH (30 mL), seguido de 2-sulfanilacetato de metila (23 g, 217 mmol). A mistura de reação foi refluída de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada e o precipitado amarelo foi removido por filtração, lavado com MeOH, e secado para fornecer o composto do título (30 g, 75% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0268] Etapa E: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 3-amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (30,6 g, 75,5 mmol), carbonildiimidazol (CDI, 49 g, 300 mmol), e 1,4-dioxano (500 mL). A reação foi agitada em refluxo de um dia para o outro. Então, a mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi adicionado a MeOH (200 mL) e o precipitado que se formou foi removido por filtração e secado para fornecer o composto do título (28,1 g) como um sólido amarelo.

[0269] Etapa F Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (9,2 g, 21 mmol), hidróxido de lítio (4,47 g, 106 mmol), THF (200 mL), MeOH (200

mL), e água (50 mL). A mistura de reação foi agitada a 50°C durante 15 h. A mistura foi concentrada até a secar e diluída com H₂O. O pH foi ajustado para 2 com HCl 1M e o precipitado foi filtrado e secado para fornecer o composto do título (8,1 g, 91% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,08; m/z encontrada, 418,0 [M+H]⁺.

Intermediário 2: Ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

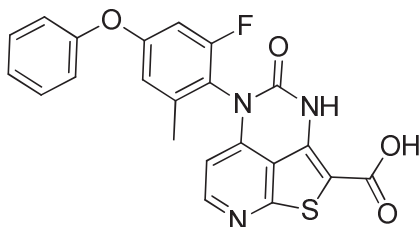


[0270] Etapa A. 1-Nitro-4-fenoxibenzeno. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se 4-fluoronitrobenzeno e fenol, e substituindo-se o carbonato de potássio por carbonato de sódio.

[0271] Etapa B. 4-Fenoxianilina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 16, etapa B, usando-se 1-nitro-4-fenoxibenzeno. Em um método alternativo, o composto do título foi preparado com o uso de Pt/C, em THF, a 50 atm de H₂.

[0272] Etapa C. Ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 4-fenoxianilina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₃N₃O₄S, 403,41; m/z encontrada, 404,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

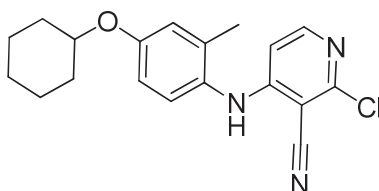
Intermediário 3: Ácido 5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0273] Etapa A: 4-Bromo-2-fluoro-6-metilanilina. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 2-fluoro-6-metilanilina (7 g, 56 mmol) e DMF anidra (100 mL). A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, colocada sob uma atmosfera de nitrogênio, e tratada com *N*-bromosuccinimida (10 g, 56 mmol). Deixou-se a reação aquecer até a temperatura ambiente a qual foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura de reação foi vertida em uma solução aquosa de salmoura diluída e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura diluída (3X), secados (MgSO₄), filtrados através de um bloco de sílica, e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (6,84 g, 60% de rendimento) como uma espuma amarela.

[0274] Etapa B: Ácido 5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A e C a F, usando-se 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₄N₃O₄, 435,07; m/z encontrada, 436,1 [M+H]⁺.

Intermediário 4: 2-Cloro-4-[4-(ciclo-hexoxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila.

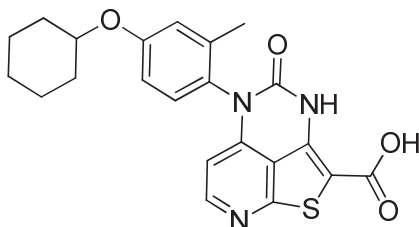


[0275] Etapa A: 2-Cloro-4-(4-metoxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila. Uma mistura de 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (1,7 g, 6,4 mmol), 4-metoxi-2-metilanilina (880 mg, 6,4 mmol), DPEPhos [bis(2-difenilfosfinofenil)éter] 690 mg, 1,3 mmol), acetato de paládio (II) (145 mg, 0,646 mmol), e K_3PO_4 (3,7 mg, 0,017 mmol) em dioxano (20 mL) foi desgaseificada sob vácuo e aquecida até 120°C de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (1,1 g, 63% de rendimento) como um sólido marrom.

[0276] Etapa B: 2-Cloro-4-(4-hidroxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila. A uma solução de 2-cloro-4-(4-metoxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila (1,1 g, 4,0 mmol) em DCM anidra (15 mL) adicionou-se cuidadosamente uma solução de brometo de boro em DCM (1 M, 12 mL 3,0 equiv, 12 mmol) a 0°C, a qual foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi resfriada rapidamente com água (20 mL), extraída com éter etílico, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (900 mg, 86% de rendimento) como um sólido amarelo.

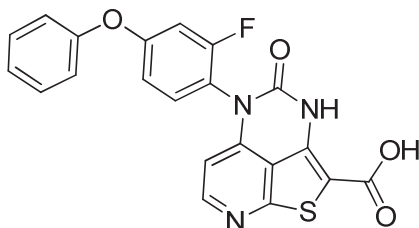
[0277] Etapa C: 2-Cloro-4-[4-(ciclo-hexoxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila. A uma mistura de 2-cloro-4-(4-hidroxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila (1,0 g, 3,9 mmol), ciclo-hexanol (1,16 g, 11,6 mmol), e PPh_3 (1,5 g, 5,7 mmol) em THF (20 mL) a 0°C adicionou-se DIAD (1,17 g, 5,79 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (400 mg, 30% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{20}ClN_3O$, 341,13; m/z encontrada, 342 $[M+H]^+$.

Intermediário 5: Ácido 5-(4-(ciclo-hexiloxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0278] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas D a F, usando-se 2-cloro-4-[4-(ciclo-hexoxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila (Intermediário 4, produto da etapa D) na etapa D. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{21}N_3O_4S$, 423,13; m/z encontrada, 424,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 6: Ácido 5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

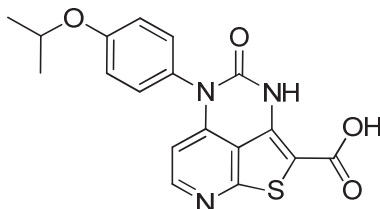


[0279] Etapa A. 2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno. Uma solução de ácido fenilborônico (1 g, 8,2 mmol), 3-fluoro-4-nitrofenol (2,6 g, 16,5 mmol), acetato de cobre (II) (1,9 g, 10,5 mmol), trimetilamina (2,5 g, 24,7 mmol), peneiras moleculares, em DCM (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação (FCC, SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etila=100: 1 - 50: 11) forneceu o composto do título (400 mg, 21%).

[0280] Etapa B. Ácido 5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas B a C usando-se 2-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{12}FN_3O_4$, 421,05; m/z encontrada, 422,1

$[M+H]^+$.

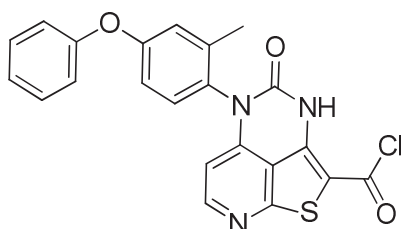
Intermediário 7: Ácido 5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0281] Etapa A. 1-Isopropoxi-4-nitrobenzeno. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se 3-metil-4-(nitrofenol) e 2-iodopropano.

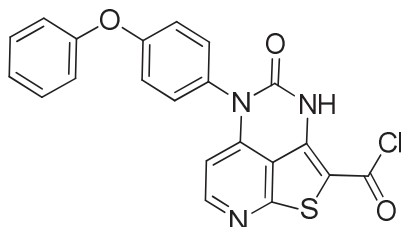
[0282] Etapa B. Ácido 5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas B a C, usando-se 1-isopropoxi-4-nitrobenzeno na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{18}H_{15}N_3O_4$, 369,08; m/z encontrada, 370,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 8: Cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila.



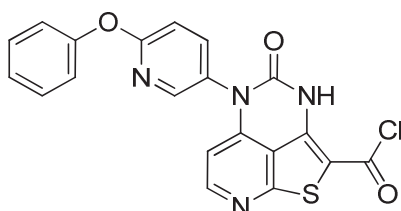
[0283] A uma solução de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, 500 mg, 1,20 mmol) em DCM anidra (20 mL) adicionou-se 2 gotas de DMF e resfriado até 0°C. Então, dicloreto de oxalila (760 mg, 6,0 mmol) foi adicionado lentamente e foi agitado a 40°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (260 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Intermediário 9: Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila.



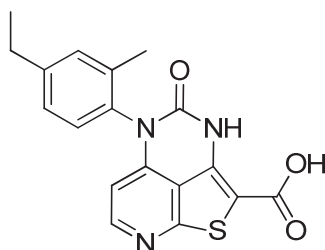
[0284] A um frasco de fundo redondo de 200 mL com uma barra de agitação foram adicionados ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 2, 3,9 g, 9,7 mmol) e cloreto de tionila (50 mL, 680 mmol)) e foi aquecida em um banho de areia a 90°C até refluxo durante 90 minutos. A mistura de reação foi concentrada até a secura. DCM (75 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi concentrada até a secura (repetida duas vezes) para fornecer o composto do título como uma solução estoque em THF (0,1 M, 100 mL), que foi usado sem purificação adicional.

Intermediário 10: Cloreto de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila.



[0285] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 9, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28).

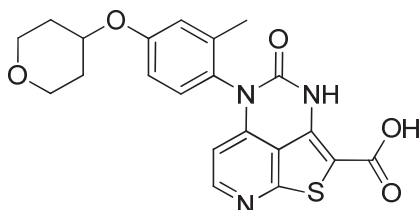
Intermediário 11: Ácido 5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0286] Etapa A: 4-Etil-2-metilanilina. A uma solução de 4-bromo-2-metilanilina (1,86 g, 10,0 mmol), Cs_2CO_3 (9,77 g, 30,0 mmol), e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (146 mg, 0,200 mmol) em um tubo de Schlenk sob uma atmosfera de N_2 adicionou-se THF seco (30 mL). À suspensão agitada foi adicionado trietilborano (30 mL, solução 1 M de THF, 30 mmol) em uma porção, e a mistura foi refluxada durante 5 h. A reação foi resfriada até 0°C e rapidamente arrefecida mediante a adição de 10% de NaOH aquoso e 30% de H_2O_2 aquosa. Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com EtOAc, a camada orgânica combinada foi lavada sucessivamente com solução aquosa de FeSO_4 e salmoura, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido branco (1,1 g, 83% de rendimento). MS (ESI) massa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$, 135,21; m/z encontrada, 136,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0287] Etapa B: Ácido 5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 4-etil-2-metilanilina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 353,08; m/z encontrada, 353,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 12: Ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



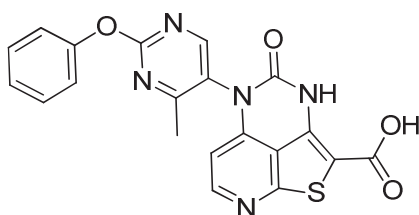
[0288] Etapa A: Metanossulfonato de tetra-hidropiran-4-ila. Uma solução de tetra-hidropiran-4-ol (2,0 g, 20 mmol) e di-isopropiletilamina (3,00 g, 23,5 mmol) em DCM (20 mL) foi resfriada até 0°C e cloreto de metanossulfonila (2,50 g, 21,5 nmol) foi adicionado por gotejamento e

a solução agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (3,72 mg, 100% de rendimento), que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0289] Etapa B: Ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A a F, usando-se metanossulfonato de tetra-hidropiran-4-ila e 3-metil-4-nitrofenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{19}N_3O_5$, 425,10; m/z encontrada, 426,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 13: Ácido 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

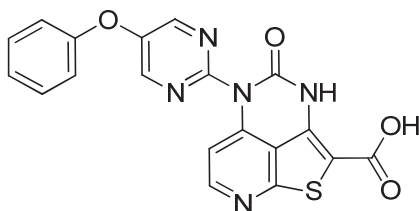


[0290] Etapa A: 4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-amina. Uma mistura de 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina (4,96 g, 34,55 mmol), fenol (4,35 g, 46,22 mmol), CuI (1,35 g, 7,09 mmol), *N,N*-dimetilglicina (747 mg, 7,24 mmol) em dioxano (40 mL), e Cs_2CO_3 (17,13 g, 52,58 mmol) foi desgasificada e aquecida a 90°C sob N_2 durante 3 dias. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com $Na_2S_2O_4$ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (40,07 g, 57,64% de rendimento) como uma espuma amarela. MS (ESI) massa calculada para $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,2; m/z encontrada, 202,1 $[M+H]^+$.

[0291] Etapa B. Ácido 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas

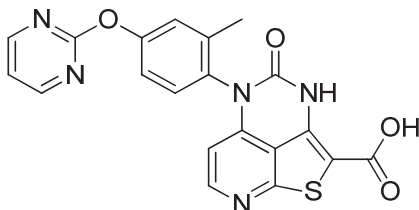
C a F, usando-se 4-metil-2-fenoxipirimidin-5-amina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,07; m/z encontrada, 419,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 14: Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0292] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 13, usando-se 5-bromopirimidin-2-amina e fenol na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{11}N_5O_4$, 405,05; m/z encontrada, 406,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 15: Ácido 5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

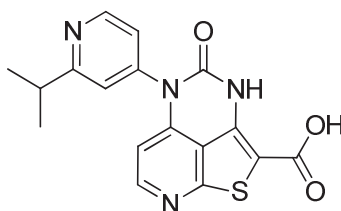


[0293] Etapa A. 2-(3-Metil-4-nitrofenoxi)pirimidina. Uma solução de 3-metil-4-nitrofenol (3 g, 19,5 mmol), 2-cloropirimidina (2,2 g, 19,5 mmol), Cu (125 mg, 1,9 mmol), K_2CO_3 (5,4 g, 39,1 mmol) em DMSO (20 mL), foi agitada a 90 C durante 24 horas. Após a adição de água, o precipitado resultante foi filtrado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo que foi usado bruto sem purificação adicional.

[0294] Etapa B. 2-Metil-4-(pirimidin-2-iloxi)anilina. 2-(3-Metil-4-nitrofenoxi)pirimidina (da etapa A) foi dissolvido em MeOH (150 mL). Pd/C foi adicionado (2 g) e a mistura de reação foi agitada sob H_2 durante 16 h. A mistura resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo pálido (2,8 g, 71%, em 2 etapas).

[0295] Etapa C. Ácido 5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)anilina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,07; m/z encontrada, 420,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 16: Ácido 5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



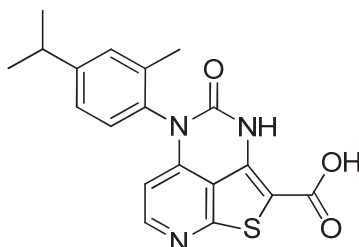
[0296] Etapa A: 4-Nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina. Uma solução de 2-cloro-4-nitropiridina (2,50 g, 15,8 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,557 mL, 18,92 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,643 g, 0,788 mmol), e K_2CO_3 (3,27 g, 23,7 mmol) em dioxano (40 mL) e H_2O (10 mL) foi agitada a $80^\circ C$ de um dia para o outro. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (2,2 g, 85% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_8H_8N_2O_2$, 164,16; m/z encontrada, 165,1 $[M+H]^+$.

[0297] Etapa B. 2-Isopropilpiridin-4-amina. A uma solução de 4-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (2,2 g, 13,4 mmol) em MeOH (50 mL), adicionou-se Pd/C a 10% (200 mg). A mistura de reação foi agitada sob 1 atm de H_2 durante 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco de Celite®, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (1,8 g, 99,8 %).

[0298] Etapa C: Ácido 5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A,

usando-se 2-isopropilpiridin-4-amina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{17}H_{14}N_4O_3S$, 354,08; m/z encontrada, 355,0 $[M+H]^+$.

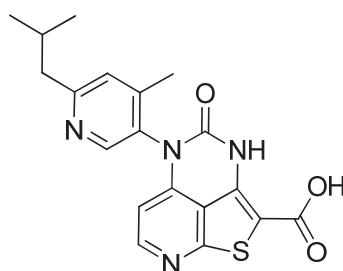
Intermediário 17: Ácido 5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0299] Etapa A: 4-Isopropil-2-metil-anilina. A uma solução de 4-iodo-2-metil-anilina (4,0 g, 17 mmol) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (140 mg, 0,17 mmol) em THF (50 mL) adicionou-se cloreto de isopropilmagnésio (25,5 mL, 51,0 mmol) a $-78^\circ C$ e foi reagido sob refluxo por 4 h. A reação foi resfriada rapidamente com uma solução saturada de NH_4Cl , extraída com EtOAc, secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido marrom (320 mg).

[0300] Etapa B: Ácido 5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 4-isopropil-2-metil-anilina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C.

Intermediário 18: Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0301] Etapa A: 6-Isobutil-4-metilpiridin-3-amina. A um frasco de fundo redondo de 200 mL foram adicionados 6-bromo-4-metilpiridin-3-

amina (5,42 g, 29,0 mmol) e complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) com diclorometano (520 mg, 0,631 mmol). O frasco foi evacuado e preenchido novamente com nitrogênio. THF (20 mL) foi adicionado, seguido de brometo de isobutilzinco (II) (0,5 M em THF, 80 mL, 40 mmol) por meio de uma seringa, então a mistura de reação foi aquecida até 60°C durante 2 h. A mistura de reação foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (300 mL) e extraída com EtOAc (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por FCC (SiO₂, 40 a 80% de EtIAc/hexanos) para fornecer o composto do título (3,646 g, 77% de rendimento) como um sólido marrom.

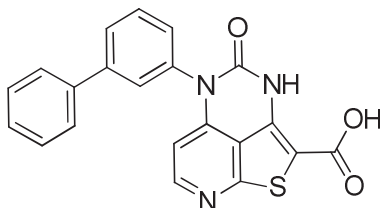
[0302] Etapa B: 3-Amino-4-((6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo sob atmosfera de N₂ foram adicionados 6-isobutil-4-metilpiridin-3-amina (53,5 g, 326 mmol), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (94,8 g, 358 mmol) e dioxano (1000 mL), seguido de bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos) (10,5 g, 19,5 mmol), Pd(OAc)₂ (2,92 g, 13,0 mmol), e Cs₂CO₃ (265 g, 814 mmol). A mistura de reação foi agitada a 105°C durante 3 horas. 2-Mercaptoacetato de metila (51,9 g, 489 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 105°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e concentrada. O resíduo foi suspenso em MeOH (400 mL) e agitado durante 2 h à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi isolado por filtração e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (75,3 g, 62% de rendimento) como um sólido amarelo.

[0303] Etapa C: 5-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 3-amino-4-((6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila (30,0 g, 81 mmol), carbonildi-imidazol (CDI, 39,4 g, 243 mmol), trietilamina (24,6 g,

243 mmol) e 1,4-dioxano (300 mL). A mistura de reação foi agitada a 100°C por 6 minutos e, então, resfriada até 50°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, enxaguado com MeOH e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (27 g, 84%) como um sólido branco-sujo.

[0304] Etapa D: Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (68,0 g, 172 mmol), hidróxido de lítio (36,0 g, 858 mmol), e uma mistura de 5:2:2 THF:MeOH:H₂O (4 L). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante 4,5 h. A mistura foi concentrada até a secura e diluída com H₂O. A solução foi acidificada pela adição de HCl 1M, e o precipitado resultante foi filtrado e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (63 g, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,08; m/z encontrada, 418,0 [M+H]⁺.

Intermediário 19: Ácido 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

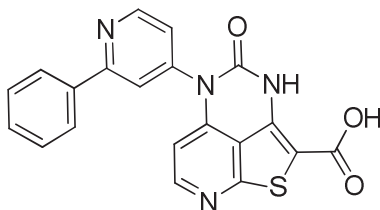


[0305] Etapa A: 3-Fenilanilina. A uma solução de ácido feniborônico (12,19 g, 100 mmol) em MeOH (150 mL) adicionou-se sequencialmente Na₂CO₃ (21,2 g, 200 mmol) e 3-bromoanilina (17,2 g, 100 mmol). À suspensão adicionou-se Pd(OAc)₂ (562 mg, 2,50 mmol) e a reação foi aquecida até refluxo até que o surgimento de uma suspensão preta. A suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com MeOH, e o precipitado preto foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado até a secura e o resíduo foi absorvido em água e DCM. A fase orgânica foi coletada, secada com Na₂CO₃ anidro e concentrada até a secura

para fornecer o composto do título como um óleo marrom (18,37 g, 100,0% de rendimento).

[0306] Etapa B: Ácido 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 3-fenilanilina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{13}N_3O_3S$, 387,07; m/z encontrada, 388,1 $[M+H]^+$

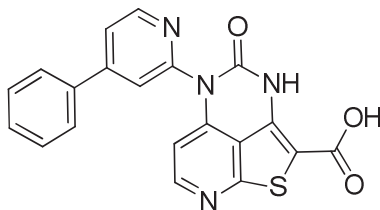
Intermediário 20: Ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0307] Etapa A. 2-Fenilpiridin-4-amina. Uma mistura de 4-cloropiridin-2-amina (64 g, 498 mmol), ácido fenilborônico (61 g, 500 mmol), Na_2CO_3 (159 g, 1,5 mol), $Pd(PPh_3)_4$ (6,4 g) em $H_2O/EtOH$ /tolueno (500 mL) foi aquecida até 90°C durante 14 h em um vaso vedado. A mistura bruta foi resfriada, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. A purificação (FCC, SiO_2 , PE:EtOAc (100:1) forneceu o composto do título (64 g, 75%).

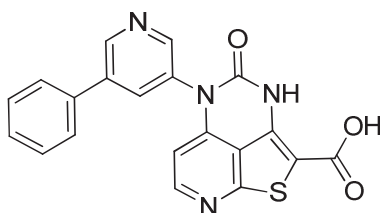
[0308] Etapa B. Ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 2-fenilpiridin-4-amina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{12}N_4O_3S$, 388,06; m/z encontrada, 388,8 $[M+H]^+$.

Intermediário 21: Ácido 4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



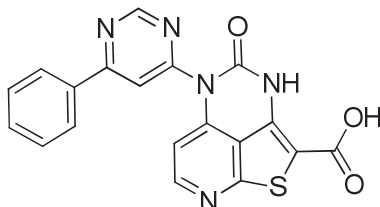
[0309] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 20, substituindo-se a 4-cloropiridin-2-amina por 4-bromopiridin-2-amina, e substituindo-se o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ por $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 388,06; m/z encontrada, 389,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 22: Ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0310] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 20, substituindo-se a 4-cloropiridin-2-amina por 5-bromopiridin-3-amina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$, 388,06; m/z encontrada, 388,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

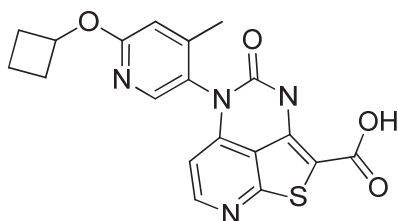
Intermediário 23: Ácido 4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0311] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 20, substituindo-se a 4-cloropiridin-2-amina por 6-cloropirimidin-4-amina, e substituindo-se o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ por $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 389,06; m/z

encontrada, 390,2 [M+H]⁺.

Intermediário 24: Ácido 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0312] Etapa A. 2-Ciclobutoxi-4-metil-5-nitropiridina. A uma solução de ciclobutanol (2 g, 28,8 mmol), Cs₂CO₃ (12,5 g, 38,4 mmol) em ACN (19,2 mL) foi adicionado por gotejamento 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina (3 g, 19,2 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h. H₂O (300 mL) e DCM (200 mL) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram separados, submetidos à secagem (Na₂SO₄), filtrados, e concentrados sob pressão reduzida. O composto do título bruto, como um óleo vermelho, foi usado sem purificação adicional.

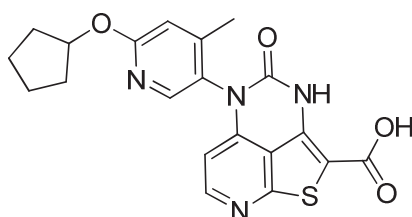
[0313] Etapa B. 6-Ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-amina. 2-Ciclobutoxi-4-metil-5-nitropiridina bruto, da etapa A, foi dissolvido em acetona/água 5:1 (96 mL), e cloreto de amônio (5 g), e resfriado em um banho de gelo. À mistura de reação adicionou-se Zn (12,5 g, 192 mmol) em pedaços. A mistura resfriada foi agitada por 5 minutos a 0°C então, à temperatura ambiente por 2,5 horas. À mistura de reação adicionou-se Mg₂SO₄ (40 g) e EtOAc (300 mL), e a mistura de reação foi agitada durante um período adicional de 2 a 3 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®, e os orgânicos resultantes foram concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (3 g, 89% em 2 etapas).

[0314] Etapa C. 5-(6-Ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário

1, etapa C, usando-se 6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-amina, e substituindo-se o K_3PO_4 por Cs_2CO_3 .

[0315] Ácido 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa D a F. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{16}N_4O_4S$, 396,09; m/z encontrada, 397,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 25: Ácido 5-(6-ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

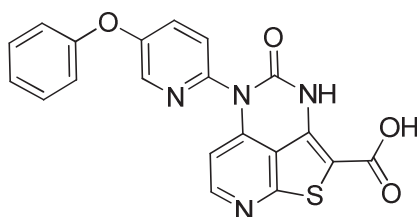


[0316] Etapa A. 2-Ciclopentiloxi-4-metil-5-nitropiridina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 24, etapa A, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e ciclopentanol.

[0317] Etapa B. 6-Ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-amina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 16, etapa A, usando-se 2-ciclopentiloxi-4-metil-5-nitropiridina.

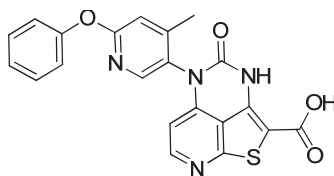
[0318] Etapa C. Ácido 5-(6-ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 6-ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-amina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{18}N_4O_4S$, 410,10; m/z encontrada, 411,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 26: Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



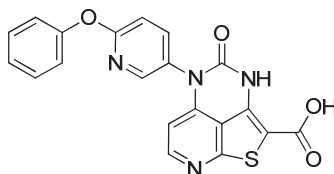
[0319] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 5-bromo-2-nitropiridina e fenol na Etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{12}N_4O_4$, 404,06; m/z encontrada, 404,7 $[M+H]^+$.

Intermediário 27: Ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



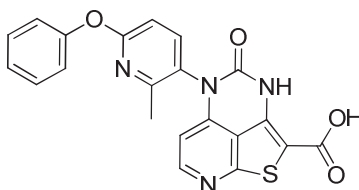
[0320] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina ou 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina e fenol, e DMF ou ACN na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{14}N_4O_4$, 418,07; m/z encontrada, 419 $[M+H]^+$.

Intermediário 28: Ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0321] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 2-cloro-5-nitropiridina e fenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{12}N_4O_4S$, 404,06; m/z encontrada, 405,0 $[M+H]^+$.

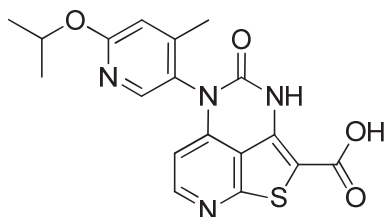
Intermediário 29: Ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0322] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

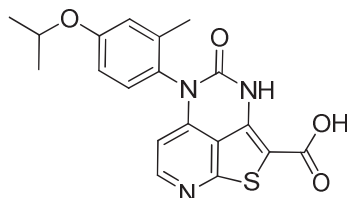
ao Intermediário 25, usando-se 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e fenol na Etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{14}N_4O_4$, 418,07; m/z encontrada, 419,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 30: Ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



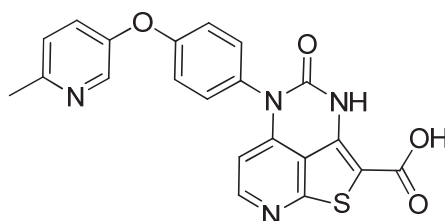
[0323] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e propan-2-ol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{18}H_{16}N_4O_4S$, 384,09; m/z encontrada, 385,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 31: Ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0324] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 3-metil-4-nitrofenol e 2-iodopropano na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{17}N_3O_4S$, 383,09; m/z encontrada, 384,1 $[M+H]^+$.

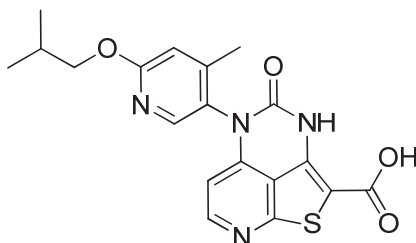
Intermediário 32: Ácido 5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0325] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 1-fluoro-4-nitrobenzeno e 6-metilpiridin-

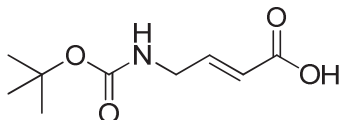
3-ol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{14}N_4O_4S$, 418,07; m/z encontrada, 419,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 33: Ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[0326] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-metil-1-propanol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{18}N_4O_4S$, 398,10; m/z encontrada, 399,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 34: Ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico.

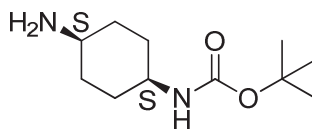


[0327] Etapa A: Ácido (E)-4-aminobut-2-enoico. A uma solução de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (1,0 g, 6,1 mmol) em THF (20 mL) em um banho de gelo adicionou-se NH_4OH aquosa (10 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (0,613 g, 100% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0328] Etapa B: Ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico. Uma solução de ácido (E)-4-aminobut-2-enoico (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), e água (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para outro. A mistura foi dispersa entre EtOAc e água. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura para fornecer o composto do título (0,305 g, 25,0% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI) massa calculada para $C_9H_{15}NO_4$,

201,10; m/z encontrada, 102 [M –Boc +H]⁺.

Intermediário 35: ((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila.



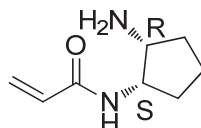
[0329] Etapa A: ((1R,4T)-4-Hidroxiciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butila (4,087 mL, 21,01 mmol) e di-isopropiletilamina (2,87 mL, 17,4 mmol) em THF (60 mL) adicionou-se (1R,4R)-4-aminociclo-hexanol (2,00 g, 17,4 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi secado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (3,49 g, 87,0% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional.

[0330] Etapa B: ((1S,4S)-4-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução agitada de ((1R,4R)-4-hidroxiciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (3,49 g, 16,2 mmol), ftalimida (2,50 g, 17,0 mmol), e trifenilfosfina (6,38 g, 24,3 mmol) em THF (50 mL) sob nitrogênio a 0°C adicionou-se azodicarboxilato de di-isopropila (4,82 g, 24,3 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (2,24 g, 40,1% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₂₄N₂O₄, 344,40; m/z encontrada, 345,0 [M+H]⁺.

[0331] Etapa C: ((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila. Uma solução de ((1S,4S)-4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (2,238 g, 6,498 mmol) e hidrato de hidrazina (1,104 mL, 19,49 mmol) em EtOH (20 mL) foi agitada por 2 horas a 80°C. A mistura foi diluída com NaOH 1M e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, submetida à secagem (MgSO₄), filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi diluído com tolueno e destilado sob pressão reduzida duas vezes para fornecer o composto do título (1,342

g, 96,00% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional. MS (ESI): massa calculada para $C_{11}H_{22}N_2O_2$, 214,30; m/z encontrada, 215,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 36: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)acrilamida.



Método A:

[0332] Etapa A: ((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de ((1R,2S)-2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila (15 g, 75 mmol) em DCM (300 mL) adicionou-se com agitação trietilamina (13,53 mL, 97,36 mmol), seguido de cloreto de prop-2-enoíla (6,97 mL, 86,1 mmol) a 0°C. O banho de resfriamento foi removido, e a mistura foi agitada durante 60 minutos à temperatura ambiente. A reação foi resfriada rapidamente com HCl 1% aquoso e extraída com DCM. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas consecutivamente com $NaHCO_3$ e salmoura e secadas com sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada, concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por recristalização a partir de DCM para fornecer o composto do título (14,5 g, 75,1% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{13}H_{22}N_2O_3$, 254,32; m/z encontrado, 155,1 (menos grupo Boc) $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0333] Etapa B: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *terc*-butila (800 mg, 3,146 mmol) em DCM (20 mL) adicionou-se ácido metanosulfônico (1,208 g, 12,58 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (485 mg, 100% de rendimento) como

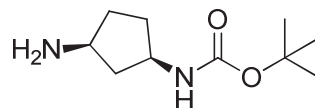
um óleo amarelo, que foi usado sem purificação adicional.

Método B:

[0334] Etapa A: ((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (1,0 g, 5,0 mmol) e trietilamina (0,606 g, 5,99 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se por gotejamento, em um banho maria, anidrido acrílico (824 mg, 6,53 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A reação foi diluída com DCM, lavada sucessivamente com HCl (1,0 M), solução aquosa saturada de NaHCO₃, e solução aquosa de NaCl. A fase orgânica foi coletada, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para fornecer o composto do título (1,1 g, 87% de rendimento) como um sólido branco, que foi usado sem purificação adicional na reação seguinte. MS (ESI): massa calculada para C₁₃H₂₂N₂O₃, 254,32; m/z encontrada, 255,0 [M+H]⁺.

[0335] Etapa B: N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (800 mg, 1,90 mmol) em HCl 4M em MeOH (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título que foi usado sem purificação adicional.

Intermediário 37: ((1*R*,3*S*)-3-Aminociclo-pentil)carbamato de *tert*-butila.

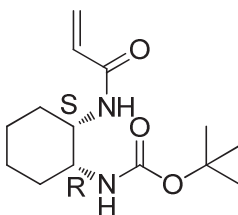


[0336] Etapa A: N-[(1*R*,3*S*)-3-(benziloxycarbonilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butila. A uma solução de ácido (1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (10,0 g, 43,6 mmol), fenilmetanol (9,04 mL), e trietilamina (9 mL) em tolueno (100 mL) adicionou-se fosforazidato de difenila (9,7 mL). A reação foi aquecida até 100°C e reagiu de um dia para o outro. A mistura foi lavada com NaHCO₃ saturado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada até

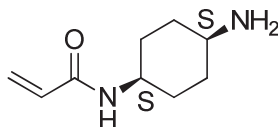
a secura e foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (9,6 g, 66% de rendimento).

[0337] Etapa B: ((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila. Uma mistura de *N*-[(1*R*,3*S*)-3-(benziloxycarbonilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butila (9,6 g, 29 mmol) em etanol (100 mL) foi hidrogenada à temperatura ambiente (H₂, 207 kPa (30 psi)) usando-se Pd(OH)₂ (20% em carbono, 2 g). A reação foi agitada de um dia para o outro e o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado até a secura para produzir o composto do título bruto (5,4 g, 94% de rendimento).

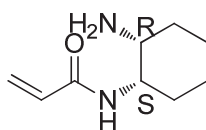
Intermediário 38: ((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila.



[0338] A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (411,5 mg, 1,92 mmol) e trietilamina (291, 2,88 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se por gotejamento, em um banho de gelo, anidrido acrílico (208,5 mg, 2,304 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi diluída com DCM, lavada sucessivamente com HCl (1 M), solução aquosa saturada de NaHCO₃, e salmoura. A fase orgânica foi coletada e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em DCM (2 mL) e ácido metanossulfônico (369 mg, 3,84 mmol) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente durante 5 h. A reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (611 mg, 189% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional na reação seguinte.

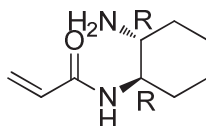
Intermediário 39: N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)acrilamida.

[0339] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 36, usando-se ((1s,4s)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila na etapa A.

Intermediário 40: N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)prop-2-enamida.

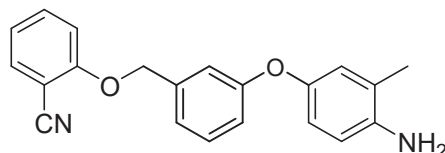
[0340] Etapa A: ((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de ((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (1,4 g, 6,5 mmol) e trietilamina (1,32 g, 13,1 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se por gotejamento, em um banho maria, anidrido acrílico (824 mg, 6,53 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A reação foi lavada com HCl (0,5 M), solução aquosa saturada de NaHCO₃, e solução aquosa de NaCl. A fase orgânica foi coletada, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para fornecer o composto do título (1,3 g, 74% de rendimento) como um sólido branco, que foi usado sem purificação adicional na reação seguinte.

[0341] Etapa B: N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)acrilamida. A uma solução de ((1R,2S)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 38) em MeOH (2 mL) adicionou-se HCl (1 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (72 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ESI) massa calculada para C₉H₁₆N₂O, 168,24; m/z encontrada, 169,1 [M+H]⁺.

Intermediário 41: N-((1R,2R)-2-aminociclo-hexil)acrilamida.

[0342] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 36, usando-se ((1R,2R)-2-aminociclo-hexil)carbamato de terc-butila na etapa A.

Intermediário 42: 2-((3-(4-Amino-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitrila.



[0343] Etapa A: 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)benzaldeído. A uma mistura de 3-hidroxibenzaldeído (24,4 g, 200 mmol) em DCM (500 mL) adicionou-se Et₃N (30,3 g, 300 mmol) e TBSCl (33,1 g, 220 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi dispersa entre DCM e solução aquosa saturada de NH₄Cl. A camada orgânica foi coletada, condensada e purificada por cromatografia de coluna rápida (PE/EA) para fornecer o composto do título (47,3 g, 100% de rendimento).

[0344] Etapa B: 3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)benzaldeído. A uma mistura de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)benzaldeído (47,3 g, 200 mmol) em MeOH (30 mL) resfriada até 0°, adicionou-se, em porções, NaBH₄ (3,78 g, 100 mmol). Após a adição ser completada, a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo. Água e EtOAc foram adicionados ao resíduo, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer o produto alvo como um óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0345] Etapa C: 2-((3-((terc-Butildimetilsilil)oxi)benzil)oxi)benzonitrila. A uma mistura de 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)metanol (13,94 g, 60 mmol) em THF (200 mL) foram adicionados sequencialmente 2-hidroxibenzonitrila (8,58 g, 72 mmol), Ph₃P (18,88 g, 72 mmol) e DIAD (14,56 g, 72 mmol), por gotejamento, à temperatura ambiente e a reação

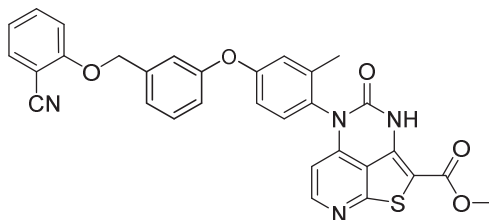
foi agitada durante uma hora. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e EtOAc , a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 , filtrada, condensada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna rápida (PE/EA) para produzir o composto do título (17,0 g, 83% de rendimento).

[0346] Etapa D: 2-((3-Hidroxibenzil)oxi)benzonitrila. A uma mistura de 2-((3-((terc-butildimetilsilil)oxi)benzil)oxi)benzonitrila (17,0 g, 50 mmol) em THF (250 mL) adicionou-se uma solução 1M de TBAF (60 mL, 60 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e EtOAc , a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 , filtrada, condensada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna rápida (PE/EA) para produzir o composto do título (11,3 g, 100% de rendimento).

[0347] Etapa E: 2-((3-(3-Metil-4-nitrofenoxi)benzil)oxi)benzonitrila. Uma mistura de 2-((3-hidroxibenzil)oxi)benzonitrila (11,3 g, 50 mmol), 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno (7,8 g, 50 mmol), K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol) em 200 mL de DMSO foi agitada sob N_2 por 4 horas a 150°C . A mistura foi condensada e purificada por cromatografia de coluna rápida (PE/EA) para fornecer o composto do título (15,1 g, 84% de rendimento).

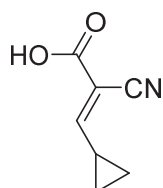
[0348] Etapa F: 2-((3-(4-Amino-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitrila. A uma mistura de 2-((3-(3-metil-4-nitrofenoxi)benzil)oxi)benzonitrila (15,1 g, 42 mmol) em EtOH (420 mL) e água (140 mL) adicionou-se sequencialmente NH_4Cl (11,2 g, 210 mmol), ferro (9,38 g, 168 mmol) e a mistura de reação foi agitada em refluxo durante 4 horas e então resfriada para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (500 mL) e água (200 mL), a camada orgânica foi coletada, condensada e purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/água) para fornecer o composto do título (13,9 g, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 330,14; m/z encontrada, 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário 43: 5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila.



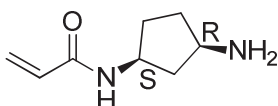
[0349] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1 etapas C a E, usando-se 2-((3-(4-amino-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitrila (Intermediário 42) em lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C.

Intermediário 44: Ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico.



[0350] A um frasco de fundo redondo de 50 mL equipado com uma barra de agitação sob N₂ foram adicionados ácido cianoacético (1,70 g, 20 mmol), ciclopropanocarbaldeído (1,40 g, 20 mmol), acetato de amônio (60 mg, 0,8 mmol), e tolueno (20 mL) e foi aquecido em um banho de areia ajustado a 110°C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, o sólido foi filtrado e secado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (2,02 g, 73% de rendimento).

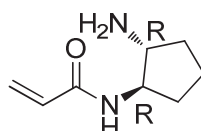
Intermediário 45: N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)prop-2-enamida.



[0351] A uma solução resfriada (-20°C) de ((1R,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butila (235,7 mg, 1,17 mmol) e TEA (0,245 mL, 1,76 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se por gotejamento cloreto de acrilóila (0,12 mL, 1,41 mmol). A mistura de reação foi deixada para

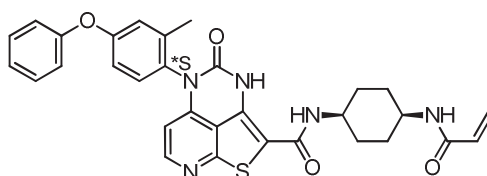
aquecer até a temperatura ambiente, e no mesmo vaso foi adicionado 2 mL de TFA. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e 2M de NH_3/MeOH (5 mL) foram adicionados. A mistura de reação bruta foi dissolvida em DCM (5 mL) e passada através de um tampão de gel de sílica. O composto do título foi usado sem purificação adicional.

Intermediário 46: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)prop-2-enamida.



[0352] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 36, usando-se ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

Exemplo 1: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acridamidociclo-hexil)-5-($^*\text{S}$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

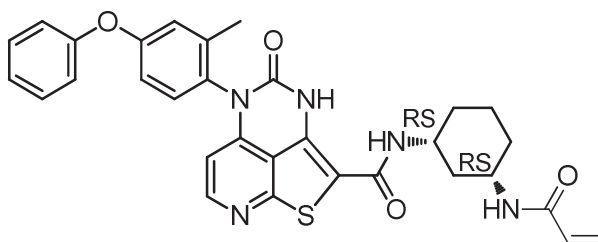


[0353] Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Aminociclo-hexil)-5-($^*\text{S}$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido 5-($^*\text{S}$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo O MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero $^*\text{S}$, 42 mg, 0,10 mmol), ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 35, 32 mg, 0,15 mmol), trietilamina (20 mg, 0,20 mmol), HATU (57 mg, 0,15 mmol), e DMF (1 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O intermediário foi purificado por cromatografia

de coluna rápida. O intermediário foi dissolvido em MeOH (15 mL) e solução aquosa saturada de HCl (5 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi concentrada até a secura. O resíduo foi disperso entre DCM e NH₃ aquoso a 10%. A camada orgânica foi coletada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (51,4 mg, 100% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0354] Etapa B: N-((1S,4S)-4-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de N-((1S,4S)-4-aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (51,4 mg, 0,100 mmol), e trietilamina (20 mg, 0,20 mmol), em DCM (15 mL) adicionou-se por gotejamento cloreto de prop-2-enoíla (9,0 mg, 0,10 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. A reação foi dispersada entre DCM e água, a camada orgânica foi coletada, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (25 mg, 42% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,66; m/z encontrada, 568,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

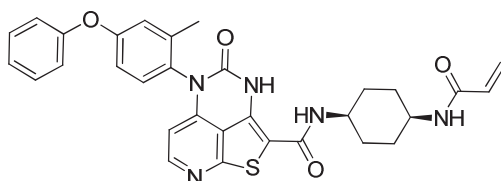
Exemplo 2: N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0355] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

ao Exemplo 1, usando-se ácido ((1S,3R)-3-aminociclo-hexil)carbamato de terc-butila e ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 568,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 3: N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

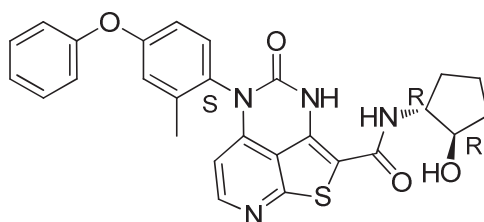


[0356] Etapa A: Cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila. A uma solução de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, 500 mg, 1,20 mmol) em DCM anidra (20 mL) adicionou-se 2 gotas de DMF e resfriado até 0°C. Então, dicloreto de oxalila (760 mg, 6,0 mmol) foi adicionado lentamente e foi agitado a 40°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (260 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[0357] Etapa B: N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (372,2 mg, 0,854 mmol), trimetilamina (259 mg, 2,5 mmol), em DCM (50 mL), adicionou-se N-((1S,4S)-4-aminociclo-hexil)acrilamida (252 mg, 1,5 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos,

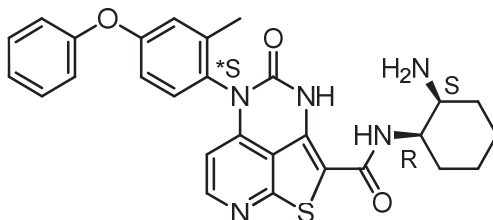
então concentrada sob pressão reduzida. A purificação (FCC, SiO₂, (MeOH/água), então TLC preparatória (DCM/MeOH = 15/1) forneceu o composto do título (74 mg, 15%). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; m/z encontrada, 568,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,34-7,88 (m, 2H), 7,47-7,38 (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), 177-1,73 (s, 8H).

Exemplo 4: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0358] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. A configuração estereoquímica absoluta do composto do título foi confirmada através de análise de raios X após a cocristalização com proteína BTK. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 5: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

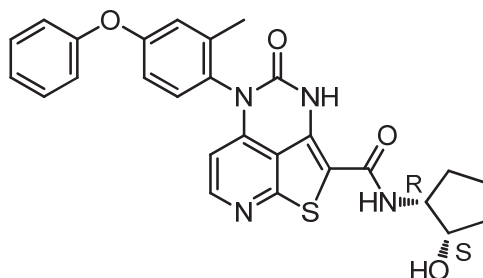


[0359] Etapa A: ((1*S*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de *tert*-butila. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila, a desproteção com HCl/MeOH foi feita na etapa seguinte.

[0360] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de ((1*S*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (644 mg, 1,05 mmol), HCl concentrado (3 mL), e MeOH (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi condensada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre DCM e 10% de NaHCO₃ aq. A camada orgânica foi coletada, secada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação (eluição de fase reversa com gradiente MeOH/água (razão: 0 a 100%)) forneceu o composto do título (455 mg, 84%) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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),

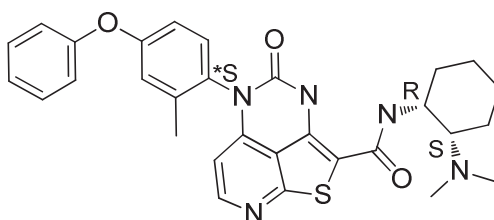
6,98-6,94 (m, 1H), 6,52-6,41 (m, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 4H).

Exemplo 6: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0361] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 3, etapa B, usando-se cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 8) e (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 7: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

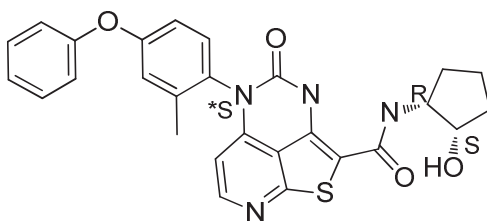


[0362] Etapa A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A.

[0363] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se lentamente formaldeído (1 mL). A reação foi agitada durante 10 minutos, então NaBH₄(OAc)₃ (64 mg, 0,30 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada por 2 h. A reação foi resfriada rapidamente por adição de NaOH (2 mL) e foi purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (12 mg) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; *m/z* encontrada, 542,2 [M+H]⁺.

Exemplo 8: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

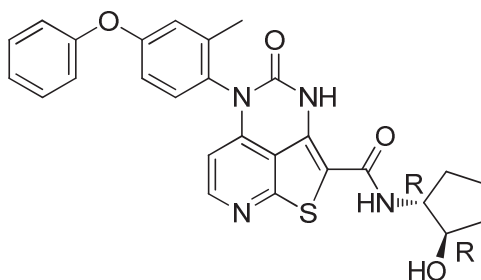


[0364] Etapa A: Cloreto de 5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila. A uma mistura de ácido 5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S, 50 mg, 0,12 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se dicloreto de oxalila (2 mL) que foi

reagido a 60°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (60 mg) como um sólido marrom.

[0365] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma mistura de (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol (40 mg, 0,29 mmol) e trietilamina (30 mg, 0,30 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se cloreto de 5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (50 mg, 0,12 mmol) e foi reagido à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi resfriada rapidamente pela adição de H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (18 mg) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,2 [M+H]⁺.

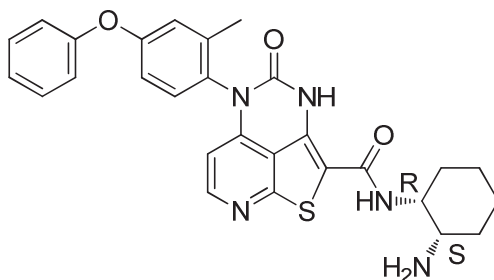
Exemplo 9: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0366] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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

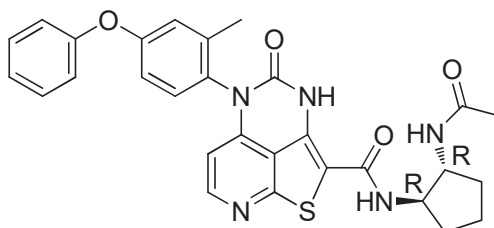
(m, 2H), 1,64-1,54 (m, 2H).

Exemplo 10: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0367] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺.

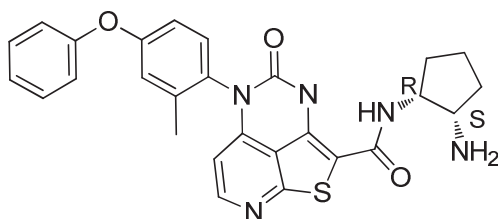
Exemplo 11: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0368] Etapa A: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A.

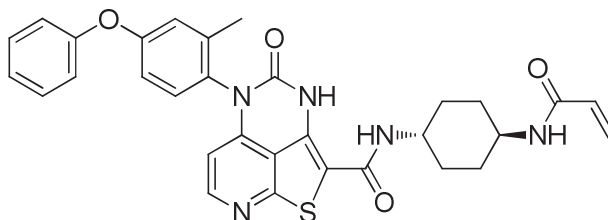
[0369] Etapa B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e cloreto de acetila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 12: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0370] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenanaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A. O sal de HCl resultante foi convertido na base livre usando-se NaOH 2M para produzir o composto do título (44 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

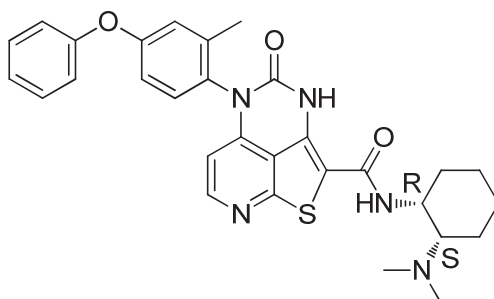
Exemplo 13: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Acrlamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0371] Etapa A: ((1*R*,4*R*)-4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-(4-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila.

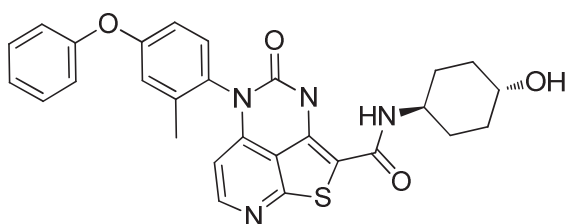
[0372] Etapa B: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Acrlamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se ((1*R*,4*R*)-4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila e cloreto de prop-2-enoíla. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; *m/z* encontrada, 568,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 14: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



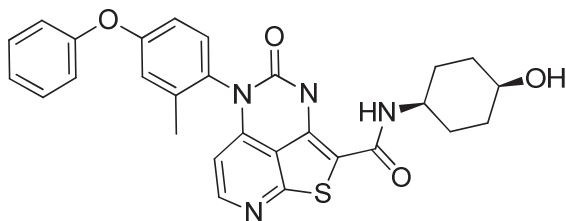
[0373] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 7, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 10). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 15: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



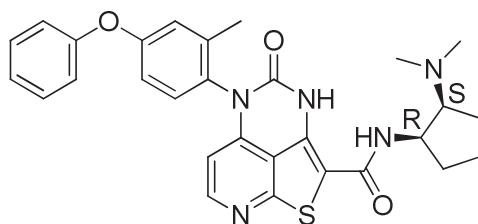
[0374] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*R*,4*R*)-4-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z encontrada, 515,80 [M+H]⁺.

Exemplo 16: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0375] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_4O_4S$, 514,6; m/z encontrada, 515,70 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 17: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

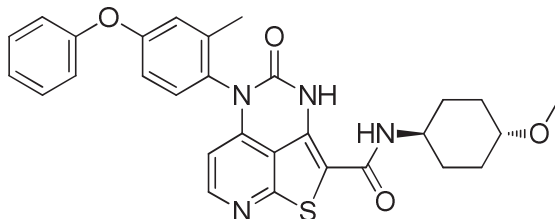


[0376] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 7 usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A.

[0377] MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrada, 528,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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

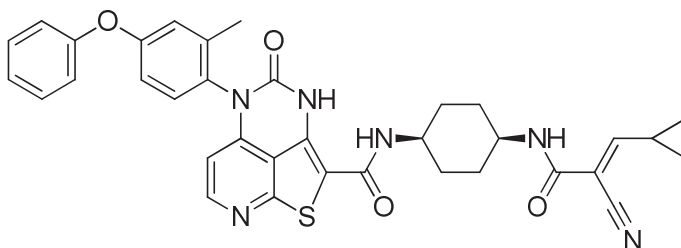
(m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,95-5,83 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 6H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H).

Exemplo 18: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Metoxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0378] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*R*,4*R*)-4-metoxiciclo-hexanamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₄O₄S, 528,6; m/z encontrada, 529,2 [M+H]⁺. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e 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).

Exemplo 19: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

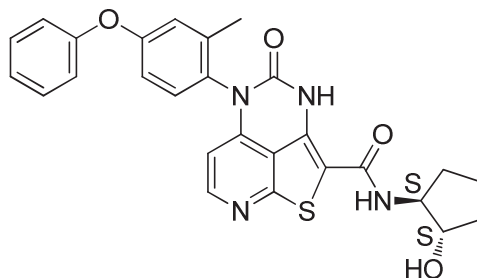


[0379] Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila.

[0380] Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (27 mg, 0,20 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol), e trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) em DMF (2 mL) adicionou-se *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (também Exemplo 25, 103 mg, 0,200 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para produzir o composto do título (43 mg, 33% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₄S, 632,7; *m/z* encontrada, 633,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

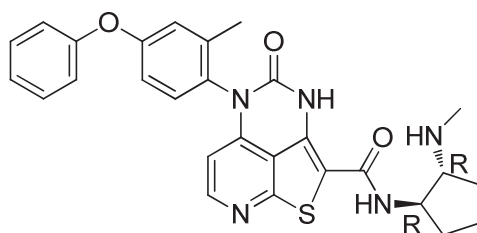
Exemplo 20: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0381] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): massa calculada para

$C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

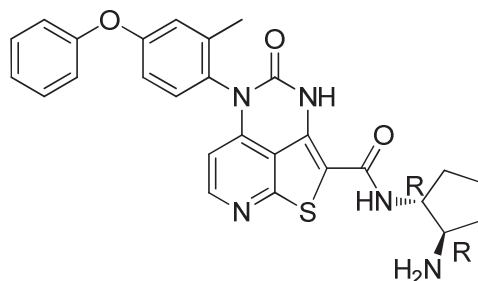
Exemplo 21: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0382] Etapa A: N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A.

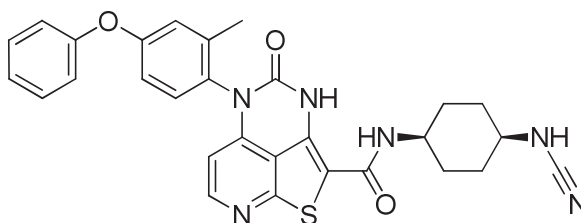
[0383] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (248 mg, 0,463 mmol), paraformaldeído (2 g), peneira molecular de 4A (4 g) em DCM (75 mL) foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 durante 16 h. A mistura foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (19 mg, 8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,7 $[M+H]^+$.

Exemplo 22: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0384] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,1 [M+H]⁺. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e 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).

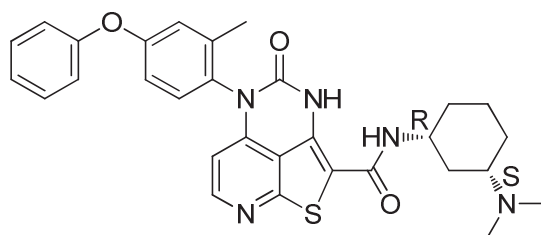
Exemplo 23: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Cianamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0385] A uma solução de *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 25, 103 mg, 0,200 mmol) e trietilamina (40 mg, 0,4 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se BrCN (21 mg, 0,20 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi

purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (30 mg, 28% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrada, 539,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 24: *N*-((1*R*,3*S*)-3-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

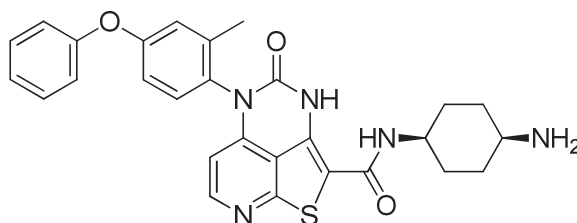


[0386] Etapa A: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*S*,3*R*)-ciclo-hexano-1,3-diamina.

[0387] Etapa B: *N*-((1*R*,3*S*)-3-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 7, etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrada, 542,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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-

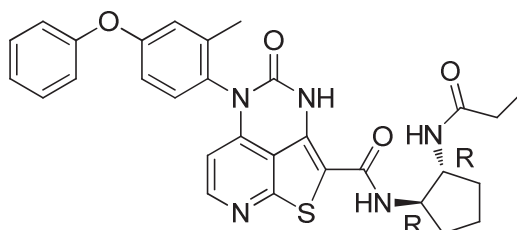
1,86 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H).

Exemplo 25: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



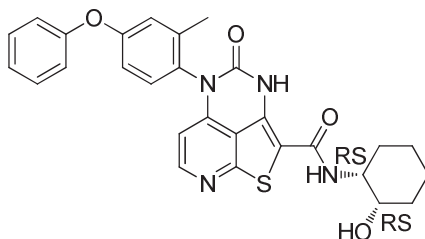
[0388] O composto do título é o Exemplo 19, produto da etapa A. MS (ESI) massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 26: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



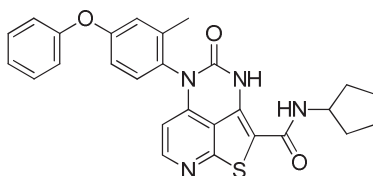
[0389] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 11, produto da etapa A) e cloreto de propanoíla. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,6 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 27: *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



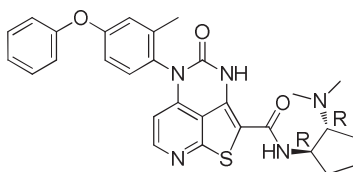
[0390] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 3, usando-se cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 8) e (1*RS*,2*RS*)-2-aminociclo-hexanol na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; *m/z* encontrada, 515,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 28: *N*-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



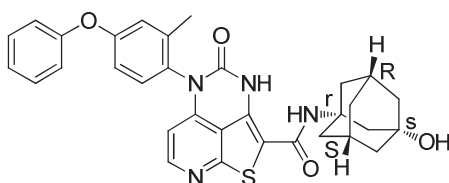
[0391] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e ciclopentanamina, sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₃S, 484,6; *m/z* encontrada, 485,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 29: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



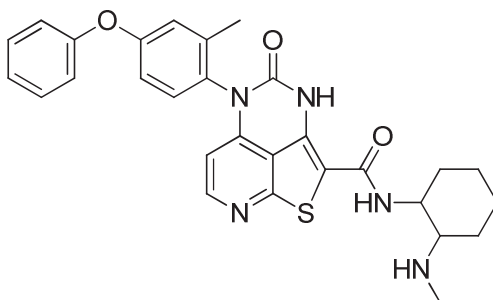
[0392] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 7, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 22). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; *m/z* encontrada, 528,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 30: *N*-((1*r*,3*s*,5*R*,7*S*)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0393] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*s*,3*r*,5*R*,7*S*)-3-aminoadamantan-1-ol. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{30}N_4O_4S$, 566,7; *m/z* encontrada, 567,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 31: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

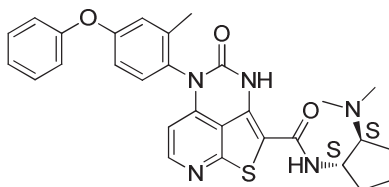


[0394] Etapa A: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(2-oxociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-cenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-(2-hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 36, 800 mg, 1,55 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se periodinano de Dess-Martin (988 mg, 2,33 mmol) e a solução foi reagida à temperatura ambiente durante 4 horas, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (500 mg).

[0395] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-cenaftileno-2-carboxamida.

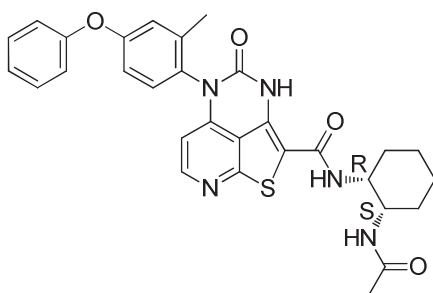
A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(2-oxociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (500 mg, 0,98 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados metilamina (5 mL) e NaBH(OAc)₃ (500 mg, 0,98 mmol) e a solução foi reagida à temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi resfriada rapidamente mediante a adição de H₂O (20 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título como um sólido amarelo (200 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 32: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



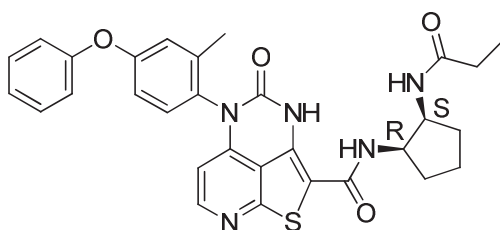
[0396] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 7, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 41). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,1 [M+H]⁺.

Exemplo 33: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

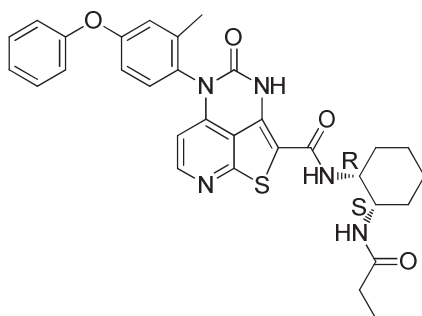


[0397] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 34: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



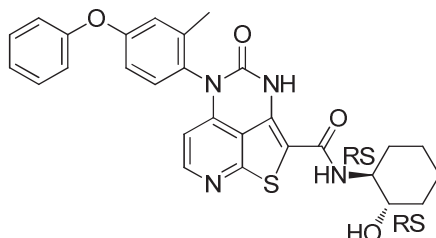
[0398] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de propanoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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). Exemplo 35: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0399] A uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 10, 150 mg, 0,29 mmol) em DCM adicionou-se trietilamina, então propanoato de propanoíla (38 mg, 0,29 mmol) em DCM foi adicionado por gotejamento e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então TLC preparatória para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (55 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; *m/z* encontrada, 570,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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-

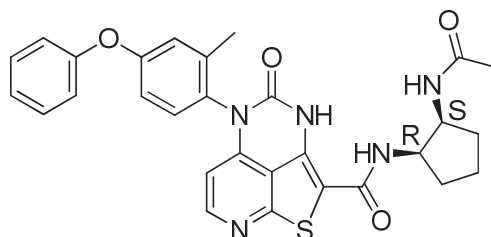
4,08 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 3H), 1,62-1,41 (m, 4H), 1,21-1,13 (m, 3H).

Exemplo 36: *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0400] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*RS*,2*RS*)-2-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z encontrada, 515,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

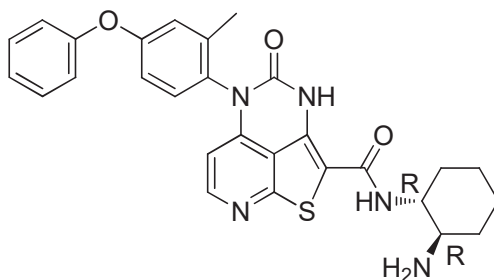
Exemplo 37: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0401] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de propanoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 38: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0402] Etapa A: ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida de *terc*-butila.

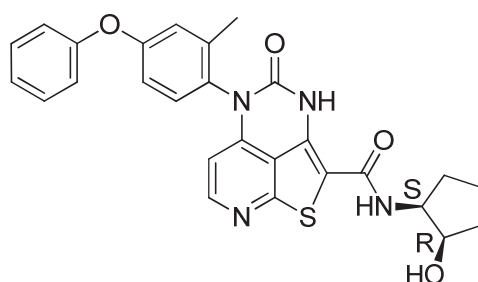
Uma solução de cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 8, 980 mg, 2,25 mmol), *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila (1,0 g, 4,7 mmol), e trietilamina (227 mg, 2,25 mmol) em DCM (10 mL) foi reagida à temperatura ambiente durante 2 horas, então resfriada rapidamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (1,3 g, 94% de rendimento).

[0403] Etapa B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

A uma solução de ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil) carbamato de *terc*-butila (1,3 g, 2,1 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se HCl concentrado (2 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi resfriada rapidamente mediante a adição de H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um

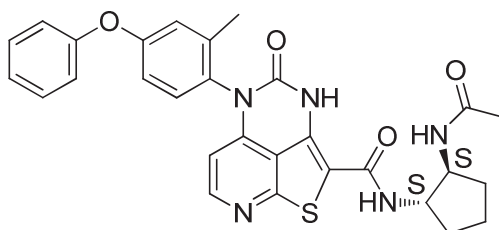
sólido amarelo (800 mg, 74% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,91-5,85 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 4H).

Exemplo 39: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0404] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 3, etapas A e B, usando-se cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila e (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanol na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

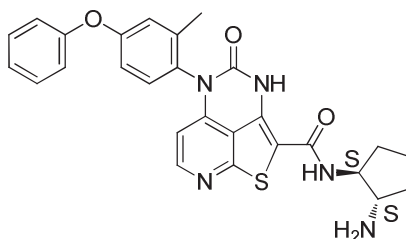
Exemplo 40: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0405] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

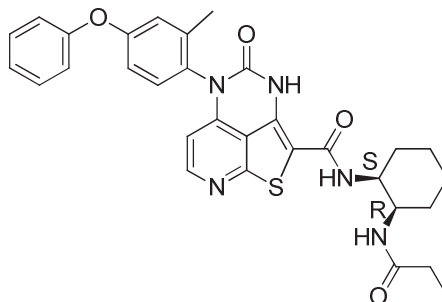
ao Exemplo 11, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 41: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0406] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,1 [M+H]⁺.

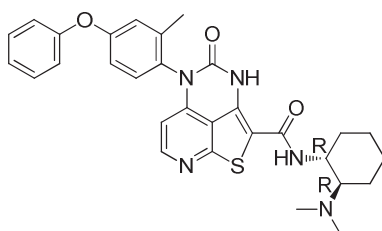
Exemplo 42: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0407] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A.

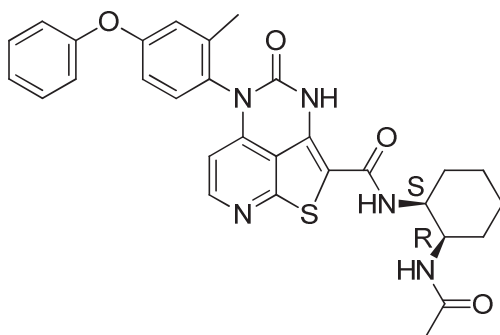
[0408] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol) em DCM (30 mL) foram adicionados anidrido propiônico (34 mg, 0,26 mmol) e DMAP (2,7 mg, 0,022 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (81 mg, 64% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; *m/z* encontrada, 570,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 43: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0409] A uma solução de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 38, 100 mg, 0,2 mmol) em DCM (4 mL) foram adicionados formaldeído (1 mL) e NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0,94 mmol) e foi reagida à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi resfriada rapidamente pela adição de H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (41 mg, 39% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

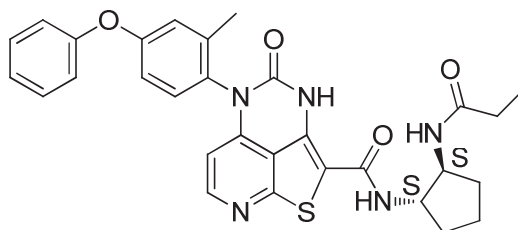
Exemplo 44: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0410] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *tert*-butila na etapa A, e usando-se cloreto de acetila na

etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 45: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

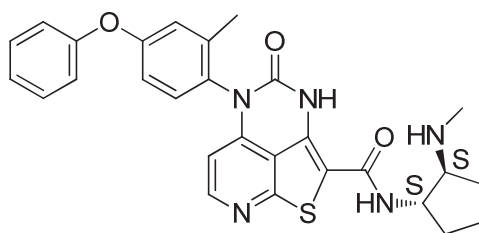


[0411] Etapa A: *N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida*. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de terc-butila* na etapa A.

[0412] Etapa B: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida*. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 42, etapa B. A uma solução de *N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida* (100 mg, 0,2 mmol) em DCM (25 mL) adicionou-se anidrido propiônico (31 mg, 0,24 mmol) seguido de DMAP. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, concentrada

até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (68 mg, 61% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 46: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

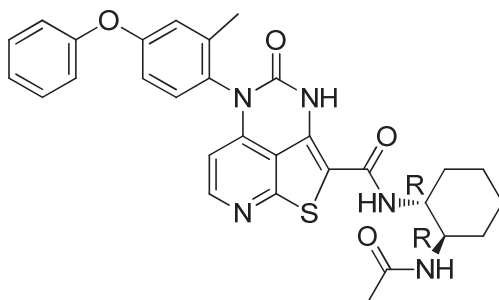


[0413] Etapa A: *N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida*. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila* na etapa A.

[0414] Etapa B: *5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida*. A um frasco de fundo redondo secado em forno sob atmosfera de N_2 , equipado com um condensador de refluxo, foram adicionados *N-((1S,2S)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida* (300 mg, 0,60 mmol), paraformaldeído (200 mg, 2,2 mmol), e peneiras moleculares de 4A ativadas em DCM anidra (50 mL) e a reação foi submetida a refluxo

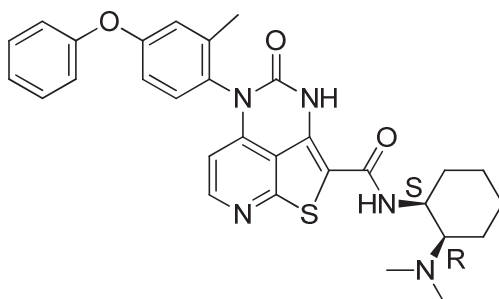
durante 16 horas. A mistura de reação foi filtrada, lavada com DCM, as fases orgânicas combinadas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido ligeiramente amarelo (20 mg, 6,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 47: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0415] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 3, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e usando-se cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 48: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

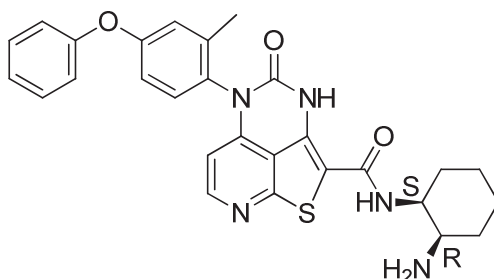


[0416] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 3, etapa B, usando-se cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila; seguido de desproteção com HCl/MeOH.

[0417] Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,27 mmol) e formaldeído (0,5 mL) em MeOH (5 mL) adicionou-se NaBH(OAc)₃ (174 mg, 0,819 mmol) e solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (40 mg, 26% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,0 [M+H]⁺. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e 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,

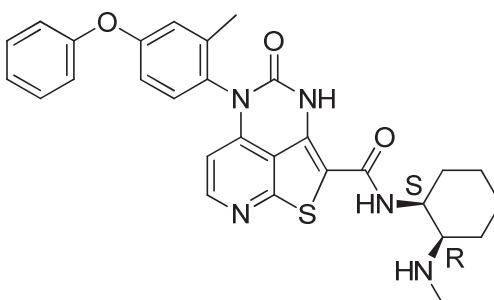
4H), 1,35-1,25 (m, 1H).

Exemplo 49: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0418] O composto do título é o Exemplo 48, produto da etapa A. MS (ESI) massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 50: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0419] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título é o Exemplo 48, produto da etapa A.

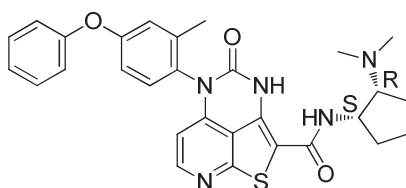
[0420] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilenoamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo secado em forno sob atmosfera de argônio, equipado com um condensador de refluxo, foram adicionados *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol), paraformaldeído (53 mg, 0,59 mmol), peneiras molecu-

lares 4A ativadas (100 mg) e DCM anidra (30 mL) e a reação foi submetida a refluxo durante 16 horas. A mistura de reação foi filtrada e o resíduo foi lavado com DCM. As fases orgânicas foram combinadas e concentradas até a secura para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (100 mg, 100% de rendimento).

[0421] Etapa C: (1*R*,2*S*)-*N*-Metil-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)-*N*-metilenociclo-hexanaminio. Uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilenoamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (410 mg, 0,78 mmol) e Pd/C (10% em carbono, 200 mg) em MeOH/EtOAc (1/3, 30 mL) foi submetida a refluxo sob H₂ por 72 horas, então resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, e concentrada até a secura para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (280 mg, 66% de rendimento).

[0422] Etapa D: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (1*R*,2*S*)-*N*-metil-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)-*N*-metilenociclo-hexanaminio (280 mg, 0,52 mmol) em 6,0 M de HCl/MeOH (15 mL) foi aquecida em refluxo de um dia para o outro foi, então concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (162 mg, 59,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,1 [M+H]⁺.

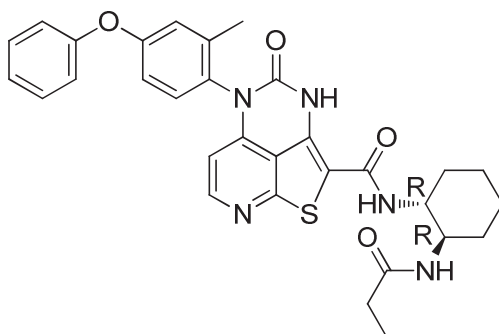
Exemplo 51: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0423] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,58; *m/z* encontrada, 500,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

[0424] Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) em MeOH (5 mL) foram adicionados formaldeído (98 mg, 3,3 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, então NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,50 mmol) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH foi ajustado para pH > 7 com NaOH 2M aquoso. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida e TLC preparatória para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (56 mg, 35% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 52: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



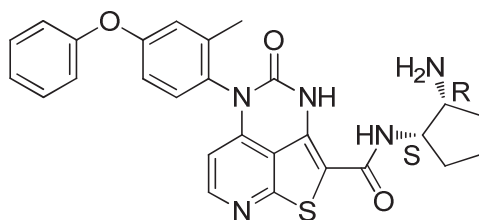
[0425] Etapa A: ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida de *tert*-butila. Uma solução de cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 8, 980 mg, 2,25 mmol), *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila (1,0 g, 4,7 mmol), e trietilamina (227 mg, 2,25 mmol) em DCM (10 mL) foi reagida à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi resfriada rapidamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (1,3 g, 94% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₅N₅O₅S, 613,73; *m/z* encontrada, 614,1 [M+H]⁺.

[0426] Etapa B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((1*R*,2*R*)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil) carbamato de *tert*-butila (1,3 g, 2,1 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se HCl concentrado (2 mL) e a solução foi reagida à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi resfriada rapidamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna

rápida para produzir o composto do título (800 mg, 73,5% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrada, 514,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

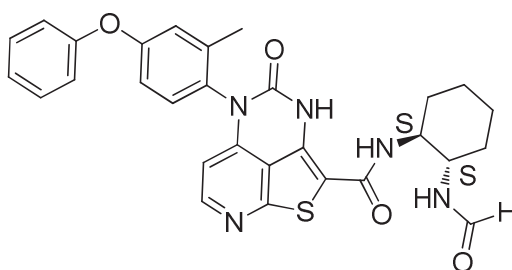
[0427] Etapas C: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((1R,2R)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,29 mmol) e trietilamina (50 mg, 0,50 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se propanoato de propanoíla (38 mg, 0,29 mmol) e a solução foi reagida à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi resfriada rapidamente com H_2O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (108 mg, 65,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrada, 570,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 53: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0428] O composto do título é o produto da etapa A, Exemplo 51. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 54: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

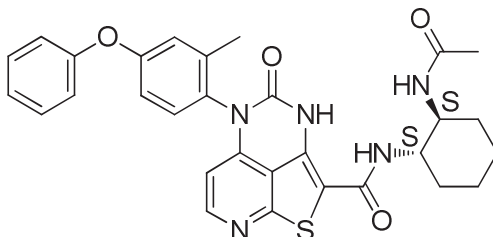


[0429] Etapa A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrada, 514,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0430] Etapa B: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Formamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 58, 130 mg, 0,25 mmol) e DMAP (10 mg, 0,082

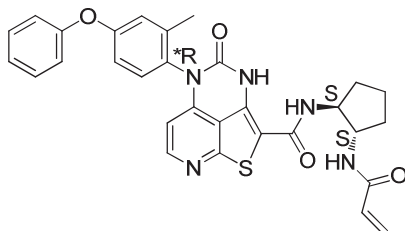
mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se propanoato de propanoíla (33 mg, 0,25 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (63 mg, 46% de rendimento) e 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 60). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 55: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0431] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

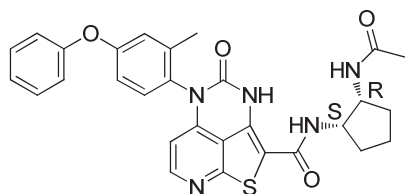
Exemplo 56: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0432] Etapa A: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenanaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropi-sômero **R*) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila.

[0433] Etapa B: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

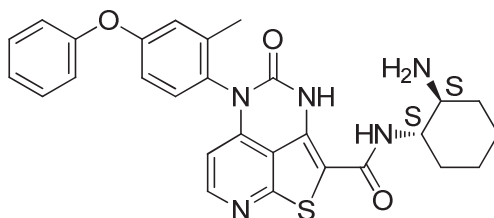
Exemplo 57: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil) - 4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0434] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-

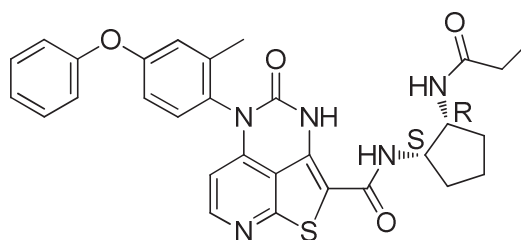
(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, (Exemplo 51, produto da etapa A, e cloreto de acetila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 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).

Exemplo 58: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0435] O composto do título é o produto da etapa A, Exemplo 54. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

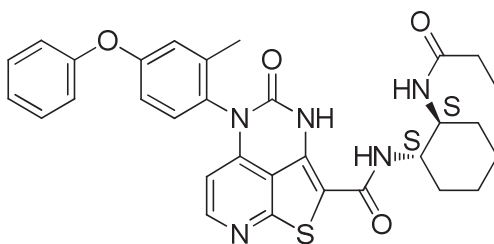
Exemplo 59: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamido-ciclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0436] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 11, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-

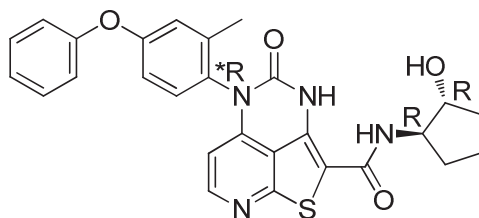
(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, Exemplo 51, produto da etapa A, e cloreto de propanoíla. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cd₃od) δ 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 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).

Exemplo 60: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((1*S*,2*S*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



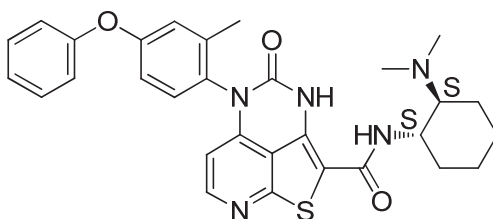
[0437] A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 58, 130 mg, 0,25 mmol) e DMAP (10 mg, 0,082 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se propanoato de propanoíla (33 mg, 0,25 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (36 mg, 25% de rendimento) e *N*-((1*S*,2*S*)-2-formamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 54). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; m/z encontrada, 570,2 [M+H]⁺.

Exemplo 61: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0438] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapas A a B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) e (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; *m/z* encontrada, 501,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

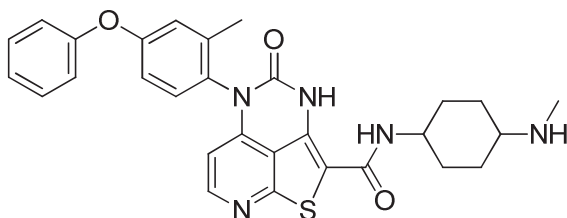
Exemplo 62: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0439] A uma solução de *N*-((1*S*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 58, 63 mg, 0,12 mmol) e formaldeído (0,3 mL) em MeOH (5 mL) adicionou-se NaBH(OAc)₃ (78 mg, 0,37 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o

composto do título como um sólido amarelo (45 mg, 63% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrada, 542,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 63: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



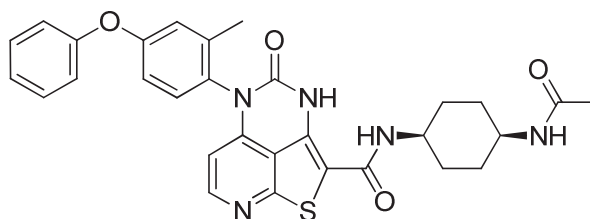
[0440] Etapa A: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(4-oxociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 15, 150 mg, 0,30 mmol) e acetato de (1,1-diacetoxi-3-oxo-isobenzofuran-1-ila) (250 mg, 0,60 mmol) em DCM (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a adição de água e DCM, a mistura foi filtrada. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (138 mg, 90,0% de rendimento).

[0441] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(4-oxociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (154 mg, 0,301 mmol) e metilamina em MeOH (0,5 mL) em DCM (5 mL) adicio-

nou-se $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (200 mg, 0,94 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. À mistura adicionou-se uma solução aquosa 1M de NH_3 e DCM. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (36 mg, 22% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 527,6; m/z encontrada, 528,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $\text{DMSO}-d_6$): 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).

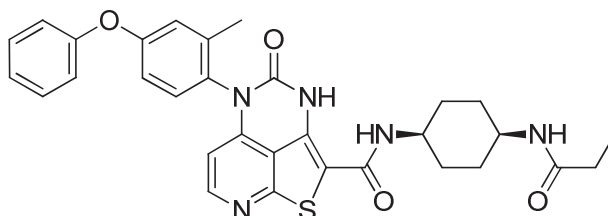
Exemplo 64: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0442] A uma solução de *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 25, 150 mg, 0,30 mmol) e trietilamina (340 mg, 0,90 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se anidrido acético (30 mg, 0,30 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (103 mg, 62,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 555,6; m/z encontrada, 553,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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),

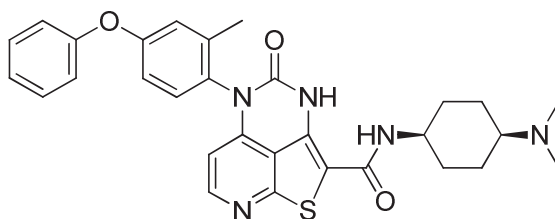
2,05 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,64-1,48 (m, 4H).

Exemplo 65: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0443] A uma solução de *N*-((1S,4S)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 25, 154 mg, 0,300 mmol) e trietilamina (342 mg, 0,900 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se propanoato de propanoíla (28 mg, 0,21 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (76 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{31}N_5O_4S$, 569,7; m/z encontrada, 570,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$): 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).

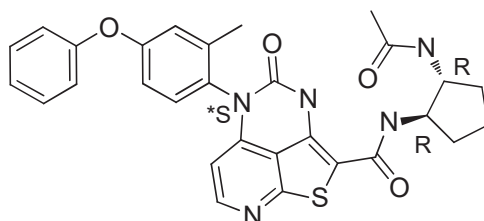
Exemplo 66: *N*-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0444] A uma solução de *N*-((1S,4S)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-

4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 25, 150 mg, 0,30 mmol), formaldeído (37% em água), em DCM adicionou-se NaBH(OAc)₃ e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. À mistura adicionou-se uma solução aquosa 1M de NH₃ e DCM. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (100 mg, 61% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,3 [M+H]⁺.

Exemplo 67: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

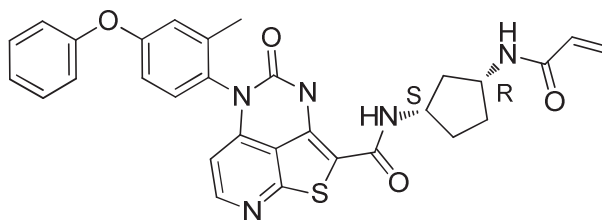


[0445] Etapa A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila.

[0446] Etapa B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (28,5 mg, 0,0570 mmol) e trietilamina (65 mg, 0,17 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se anidrido acético (5,8 mg, 0,57

mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (25 mg, 81% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 68: N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

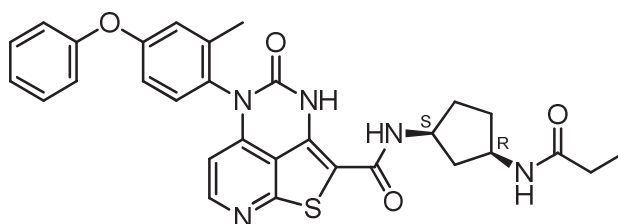


[0447] Etapa A: N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1 usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A.

[0448] Etapa B: N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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

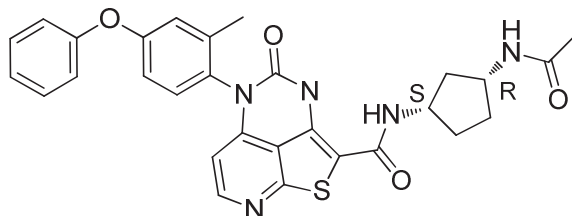
(m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,26-6,16 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 6,00-5,89 (m, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,64-1,47 (m, 2H).

Exemplo 69: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



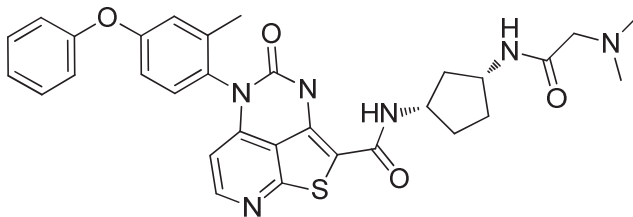
[0449] A uma solução de N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 68, produto da etapa A, 150 mg, 0,30 mmol), e trietilamina (91 mg, 0,90 mmol), em DCM (10 mL) adicionou-se propanoato de propanoíla (39 mg, 0,30 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (140 mg, 83% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

Exemplo 70: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0450] A uma solução de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 68, produto da etapa A, 150 mg, 0,30 mmol), e trietilamina (91 mg, 0,90 mmol), em DCM (10 mL) adicionou-se anidrido acético (30 mg, 0,29 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (130 mg, 32% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

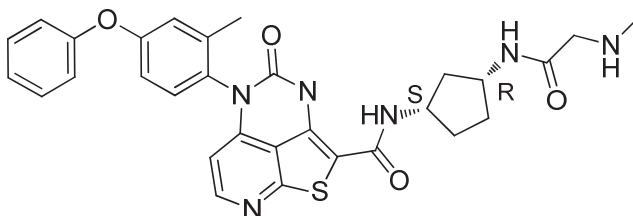
Exemplo 71: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0451] A uma solução de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida (Exemplo 68, produto da etapa A, 150 mg, 0,30 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol), e trietilamina (91 mg, 0,90 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se ácido 2-(dimetilamino)acético (37 mg, 0,36 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (70 mg, 39% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrada, 585,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$): δ 8,28-8,21 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H).

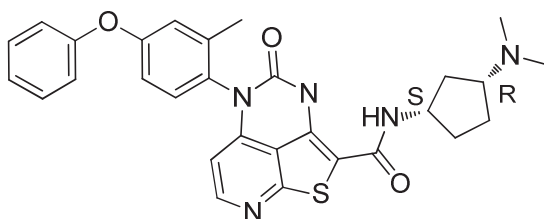
Exemplo 72: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0452] Etapa A: Metil(2-(((1S,3R)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de *N*-Boc-*N*-metilglicina (0,14 g, 0,74 mmol), HATU (0,274 g, 0,720 mmol), e trietilamina (0,182 g, 1,80 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se *N*-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 68, produto da etapa A, 0,30 g, 0,60 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (362 mg, 90,0% de rendimento).

[0453] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil(2-(((1S,3R)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (362 mg, 0,540 mmol), HCl (1,0 mL) concentrado, e MeOH (5 mL) foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente e então concentrada até a secura. O resíduo foi disperso entre uma solução aquosa 1M de NH₄OH e DCM. A camada orgânica foi coletada e concentrada até secar para fornecer o composto do título (267 mg, 82% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆): δ 8,21-8,14 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H).

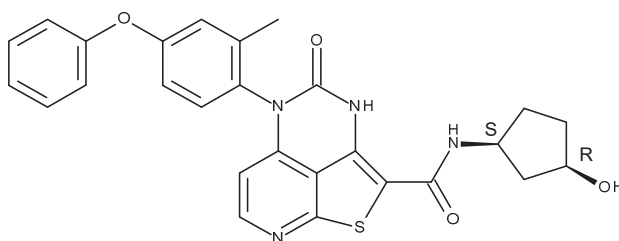
Exemplo 73: N-(((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0454] A uma solução de N-(((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 68, produto da etapa A, 150 mg, 0,30 mmol), e formaldeído (37% em água, 1,0 mL) em DCM (10 mL) adicionou-se NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,50 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. À mistura adicionou-se uma solução aquosa

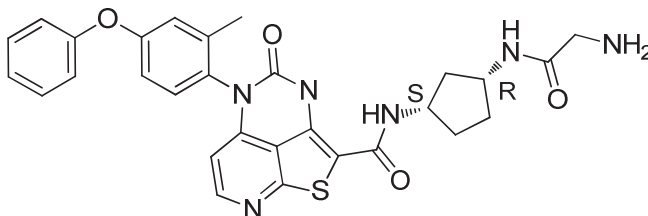
1M de NH_3 e DCM. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secar e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (109 mg, 67,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 527,6; m/z encontrada, 528,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{CD}_3\text{OD}$): 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).

Exemplo 74: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Hidrox ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0455] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentanol. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 500,6; m/z encontrada, 501,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

Exemplo 75: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

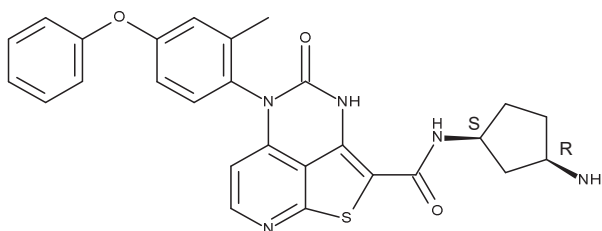


[0456] Etapa A: (2-(((1*S*,3*R*)-3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butila. Uma solução de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 68, produto da etapa A, 0,15 g, 0,30 mmol), *N*-Boc-glicina (0,037 g, 0,21 mmol), HATU (0,137 g, 0,360 mmol), e trietilamina (0,091 g, 0,91 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (177 mg, 90,0% de rendimento).

[0457] Etapa B: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butila (177 mg, 0,270 mmol) em HCl concentrado (1 mL) e MeOH (5 mL) foi concentrada até a secura. O resíduo foi disperso entre uma solução aquosa 1M de NH₄OH e DCM. A camada orgânica foi coletada e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (130 mg, 85% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e 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,

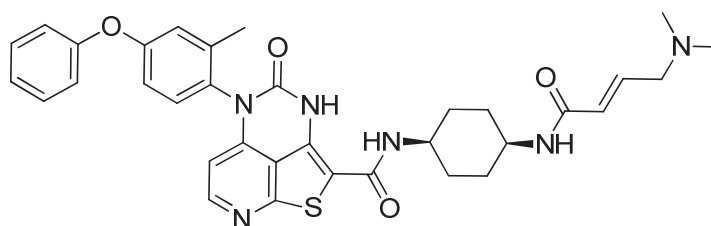
2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H).

Exemplo 76: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0458] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e 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).

Exemplo 77: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-Dimetilalmino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



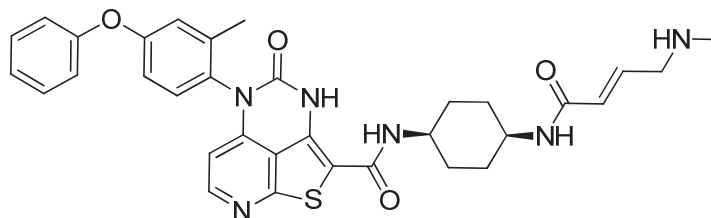
[0459] Etapa A: ((*E*)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila. A uma solução

de ácido (*E*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermediário 34, 150 mg, 0,75 mmol), HATU (190 mg, 0,50 mmol), e trietilamina (101 mg, 1,00 mmol) em DMF (2 mL) adicionou-se *N*-((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 25, 154 mg, 0,300 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (30 mg, 14% de rendimento).

[0460] Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-Aminobut-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((*E*)-4-(((1*S*,4*S*)-4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butila (56 mg, 0,080 mmol) em MeOH (2 mL) adicionou-se HCl concentrado aquoso (0,2 mL). A mistura foi concentrada até a secura e purificada por TLC preparatória para fornecer o composto do título (48 mg, 99% de rendimento).

[0461] Etapa C: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-Dimetilalmino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-aminobut-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (32 mg, 0,054 mmol), e formaldeído (37% em água, 1,0 mL) em DCM (10 mL) adicionou-se NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0,94 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. À mistura adicionou-se uma solução aquosa 1M de NH₄ e DCM. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (15 mg, 43% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₆N₆O₄S, 624,8; m/z encontrada, 625,3 [M+H]⁺.

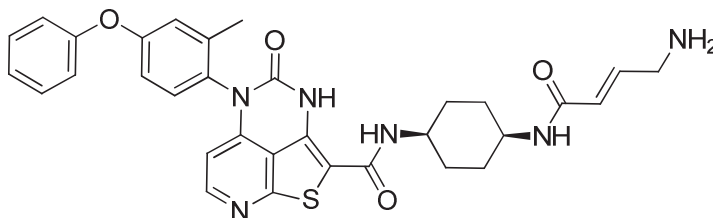
Exemplo 78: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0462] Etapa A: ((E)-4-(((1S,4S)-4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila. Uma solução de *N*-((1S,4S)-4-aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 25, 100 mg, 0,20 mmol), ácido (*E*)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermediário 34, 43 mg, 0,20 mmol), HATU (114 mg, 0,300 mmol), e trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (71 mg, 50% de rendimento).

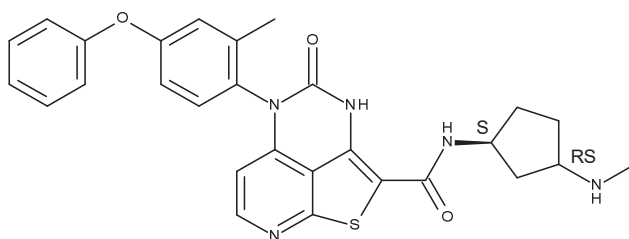
[0463] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((E)-4-(((1S,4S)-4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila (71 mg, 0,10 mmol) em MeOH (3 mL) adicionou-se HCl concentrado aquoso (0,5 mL). A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi disperso entre DCM e NH₄OH aquoso a 10%. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (22 mg, 35% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₄N₆O₄S, 610,7; m/z encontrada, 611,3 [M+H]⁺.

Exemplo 79: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-4-Aminobut-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0464] O composto do título é o produto da etapa B, Exemplo 77. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; m/z encontrada, 597,3 [M+H]⁺.

Exemplo 80: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



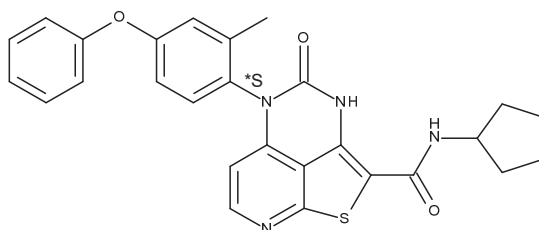
[0465] Etapa A: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(3-oxociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-cenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de *N*-((1*S*,3*R*)-3-hidroxíciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 74, 250 mg, 0,50 mmol) e periodinano de Dess-Martin periodinane (424 mg, 1,00 mmol) em DCM (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Água e DCM foram adicionados à mistura a qual foi, então, filtrada. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (249 mg, 100% de rendimento).

[0466] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(3-oxo-

ciclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (249 mg, 0,499 mmol) e uma solução de metilamina (1,0 mL) em DCM (8 mL) adicionou-se NaBH(OAc)₃ (318 mg, 1,50 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura foi dispersa entre DCM e água. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (20 mg, 8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e 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).

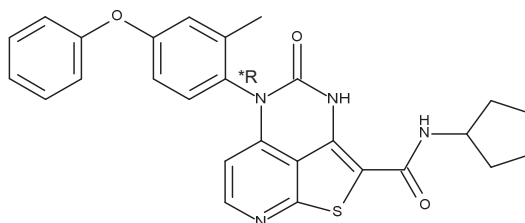
Exemplo 81: *N*-Ciclopentil-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0467] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 28; 794 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero **S*; 67 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₃S, 484,6; m/z encontrada, 484,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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,

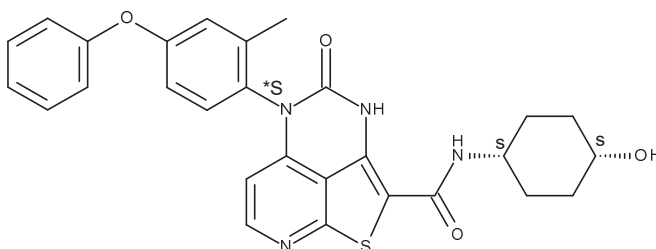
6,7 Hz, 2H).

Exemplo 82: *N*-Ciclopentil-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0468] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 28; 794 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 30% de MeOH) para produzir o atropisômero **R*; 67 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₃S, 484,6; m/z encontrada, 484,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

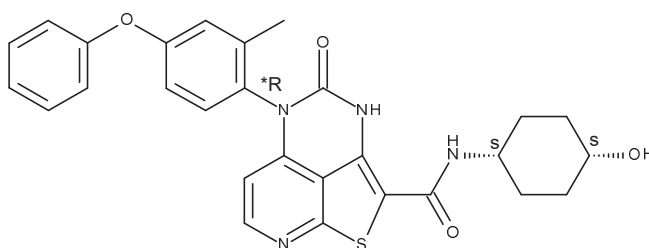
Exemplo 83: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0469] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 16, 843 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de

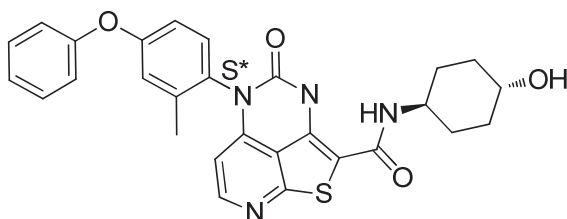
CO₂, 45% de MeOH) para fornecer o composto do título (como o atropi-sômero *S; 37 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,44 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 6,91 (m, 7H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 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).

Exemplo 84: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxife-nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida.



[0470] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 16, 843 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropi-sômero *R; 35 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺.

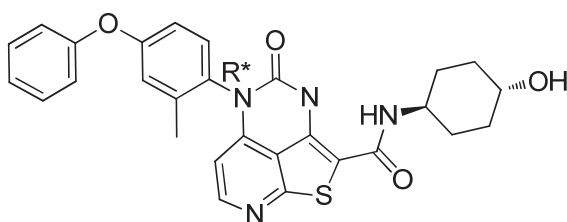
Exemplo 85: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxife-nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida.



[0471] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxi-ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 15; 843 mg) através de

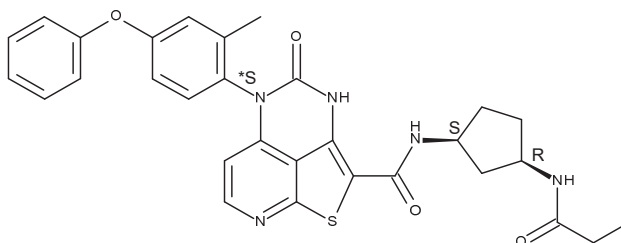
SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero *S; 18 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H), 8,35 (d, *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).

Exemplo 86: *N*-((1*R*,4*R*)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0472] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 15; 843 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero *R; 18 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 87: 5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

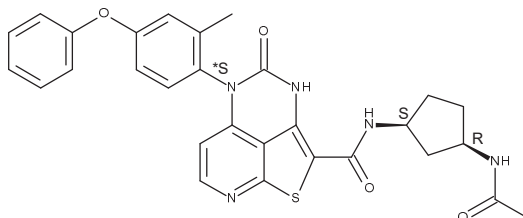


[0473] Etapa A: N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero ^{*}S) e N-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila, na etapa A.

[0474] Etapa B: 5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) e trietilamina (57 mg, 0,56 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se propanoato de propanoíla (24 mg, 0,18 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (53 mg, 51% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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

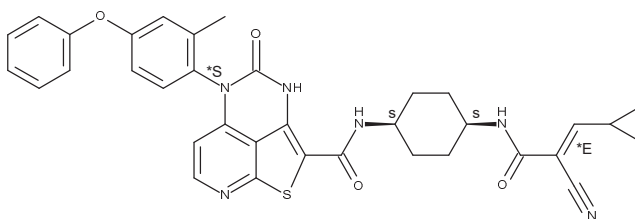
(m, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 88: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0475] A uma solução de *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 87, produto da etapa A, 90 mg, 0,18 mmol), e trietilamina (57 mg, 0,56 mmol), em DCM (5 mL) adicionou-se anidrido acético (24 mg, 0,24 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (53 mg, 53% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 89: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclohexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

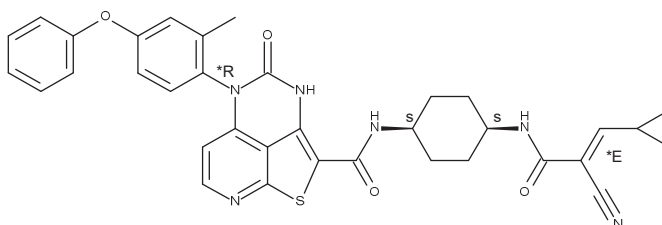


[0476] Etapa A: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((**E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)

ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 7, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e ((1S,4S)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A.

[0477] Etapa B: N-((1S,4S)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-((*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma purificação quiral foi realizada em N-((1S,4S)-4-((*E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-((*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida ((29,5 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero *S*; 10 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₄S, 632,7; m/z encontrada, 632,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

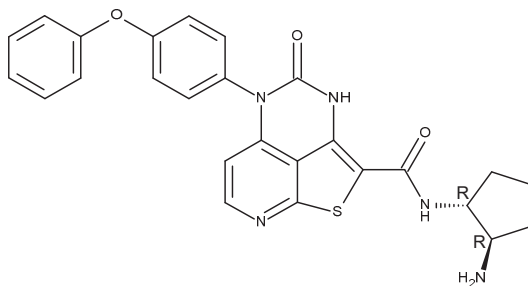
Exemplo 90: N-((1S,4S)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-((*R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0478] Etapa A: N-((1S,4S)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando-se as etapas A e B no Exemplo 19 (43 mg).

[0479] Etapa B: *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-((*R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*S*,4*S*)-4-((*E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-((*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 19; 29,5 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *R*; 11 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₄S, 632,7; *m/z* encontrada, 632,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

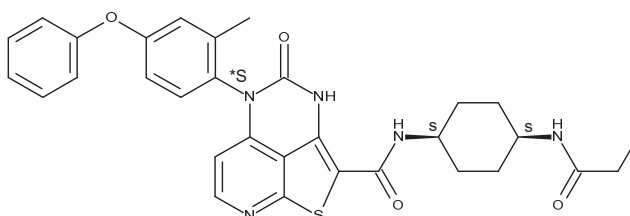
Exemplo 91: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0480] A um frasco de cintilação seco sob Ar com uma barra de agitação contendo (1*R*,2*R*)-*trans*-*N*-Boc-1,2-ciclopentanodiamina (306,6 mg, 1,531 mmol), di-isopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol), e THF (4 mL) adicionou-se lentamente por gotejamento, à temperatura ambiente, cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) por meio de uma seringa e a solução foi agitada à temperatura ambiente. Um precipitado formou-se na solução de reação, que foi filtrado e o precipitado enxaguado com éter. O resíduo foi dissolvido em DCM e um ex-

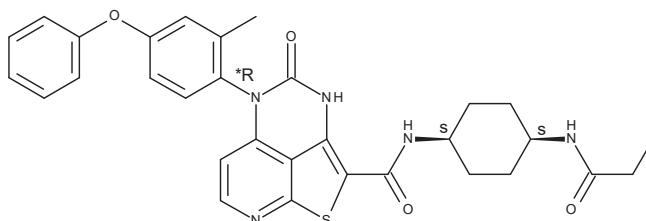
cesso de HCl em dioxano (4 M, 5 mL) foi adicionado e foi agitado durante 90 minutos a 50°C. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em DMSO e purificado por HPLC para fornecer o composto do título (189,1 mg, 38,94% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z encontrada, 486,1 [M+H]⁺.

Exemplo 92: 5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0481] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 65); 76 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero ^{*}S; 33 mg, 17% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; m/z encontrada, 569,2 [M+H]⁺.

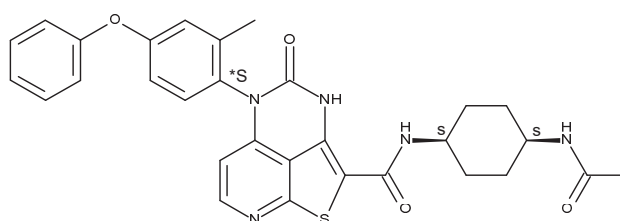
Exemplo 93: 5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0482] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-

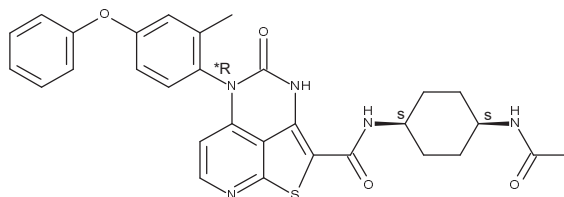
3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 65); 76 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero *R; 30 mg, 16% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; m/z encontrada, 569,2 [M+H]⁺.

Exemplo 94: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0483] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*S*,4*S*)-4-acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 64; 103 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero *S; 36 mg, 19% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,7; m/z encontrada, 555,2 [M+H]⁺.

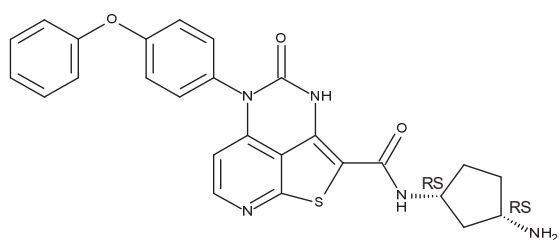
Exemplo 95: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0484] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*S*,4*S*)-4-acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-

3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 64; 103 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero *R; 36 mg, 19% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,7; m/z encontrada, 555,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 96: *N*-(*rac*-(1,3-*cis*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

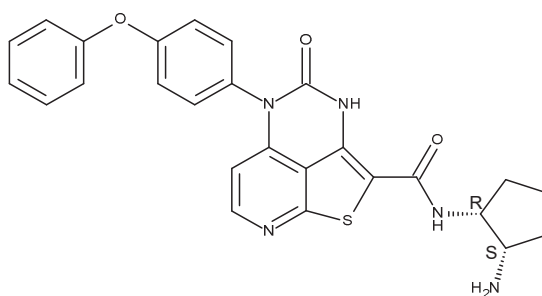


[0485] Etapa A: (3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila racêmico. A um frasco de cintilação seco sob Ar com uma barra de agitação contendo *rac*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila (295 mg, 1,48 mmol), THF (4 mL), e DIPEA (0,525 mL, 3 mmol) adicionou-se lentamente (em gotas) à temperatura ambiente cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol). Quando LCMS mostrou que a reação foi concluída, a reação foi concentrada até a secura e dissolvida em DCM.

[0486] Etapa B: *N*-(*rac*-(1,3-*cis*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

triazacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila em HCl em dioxano (4 M, 5 mL) foi agitada a 50°C durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura, dissolvida em DMF e purificada por HPLC para fornecer o composto do título (231,6 mg, 47,70% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z encontrada, 486,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 97: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida.

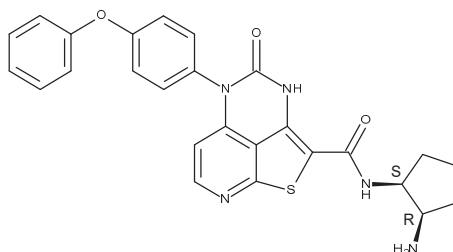


[0487] Etapa A: ((1*S*,2*R*)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila. A um frasco de cintilação seco sob Ar com uma barra de agitação contendo ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila (301,2 mg, 1,504 mmol), THF (4 mL), e di-isopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol) adicionou-se lentamente (em gotas) à temperatura ambiente cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol). O progresso da reação foi monitorado por LCMS. Um precipitado se formou que foi filtrado e enxaguado com éter.

[0488] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida. O precipitado da etapa A foi dissolvido em DCM e um excesso de HCl em

dioxano (4 M, 5 mL) foi adicionado e foi agitado a 50 °durante 90 minutos. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em DMF e purificado por HPLC para fornecer o composto do título (142,3 mg, 29,31% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z encontrada, 486,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 98: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

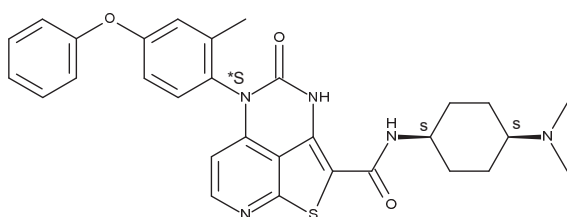


[0489] Etapa A: ((1R,2S)-2-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila. A um frasco de cintilação seco sob Ar com uma barra de agitação contendo ((1R,2S)-2-amino-1-(N-Boc-amino)ciclopentano (296,5 mg, 1,480 mmol), THF (4 mL), e di-isopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol) adicionou-se lentamente (em gotas) à temperatura ambiente cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-ace-naftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol). O pro-gresso da reação foi monitorado por LCMS. Um precipitado se formou que foi filtrado e enxaguado com éter.

[0490] Etapa B: N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxife-nil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O precipitado da etapa A foi dissolvido em DCM e um excesso de HCl em dioxano (4 M, 5 mL) foi adicionado e foi agitado a 50 °durante 90 minu-tos. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em DMF e purificado por HPLC para fornecer o composto do

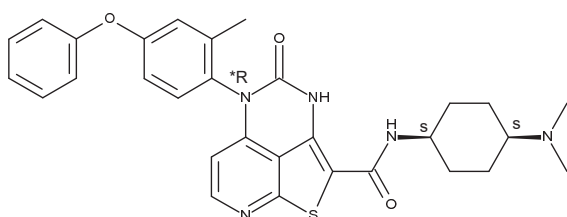
título (126,6 mg, 26,07% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrada, 486,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,15 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,48 - 7,24 (m, 4H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 6,02 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,28 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,58 (m, 4H).

Exemplo 99: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



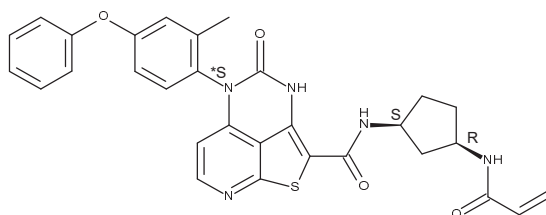
[0491] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*S*,4*S*)-4-dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 66; 100 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO_2 , 30% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero **S*; 30 mg, 17% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrada, 541,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): 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).

Exemplo 100: *N*-((1*S*,4*S*)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0492] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((1*S*,4*S*)-4-dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 66; 100 mg) através de SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de EtOH) para fornecer o composto do título (como o atropisômero **R*; 32 mg, 18% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; *m/z* encontrada, 541,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

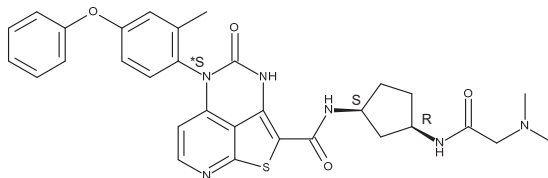
Exemplo 101: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0493] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila (Intermediário 37) na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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

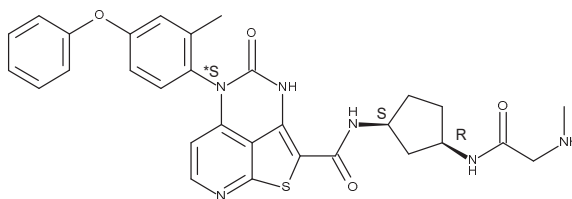
(m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H).

Exemplo 102: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0494] A uma solução de ácido 2-(dimetilamino)acético (32 mg, 0,31 mmol), HATU (119 mg, 0,313 mmol), e trietilamina (95 mg, 0,94 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 87, produto da etapa A, 156 mg, 0,312 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida e então por TLC preparatória para produzir o composto do título (59 mg, 96% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,4 [M+H]⁺.

Exemplo 103: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

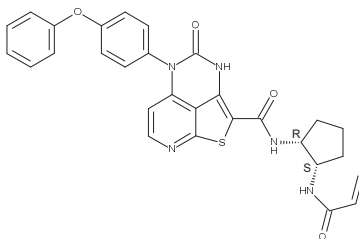


[0495] Etapa A: Metil(2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butila. A uma mistura de Boc-sarcosina (31 mg, 0,16 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol), e trietilamina (49 mg, 0,48 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-

3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 87, produto da etapa A, 80 mg, 0,16 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (107 mg, 100% de rendimento).

[0496] Etapa B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil(2-(((1*R*,3*S*)-3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (107 mg, 0,16 mmol) em HCl concentrado (1 mL) e MeOH (5 mL) foi concentrada até a secura. O resíduo foi disperso entre uma solução aquosa 1M de NH₃ e DCM. A camada orgânica foi coletada e purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (57 mg, 63% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,4 [M+H]⁺.

Exemplo 104: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0497] Etapa A: ((1*S*,2*R*)-2-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila. A um frasco de cintilação seco sob Ar contendo uma barra de agitação foram adicionados *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila (301,2 mg, 1,504 mmol), THF (4 mL), e di-isopropilamina (0,525 mL, 3,00 mmol). Cloreto de 4 oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) foi adicionado por gotejamento à solução de

reação acima. Um precipitado sólido se formou que foi filtrado e enxaguado com éter. O precipitado bruto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

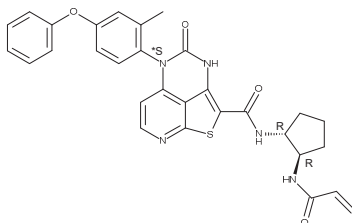
[0498] Etapa B: N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

((1S,2R)-2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil) carbamato de *terc*-butila foi dissolvido em DCM e um excesso de HCl em dioxano (4 M, 5 mL) foi adicionado e foi reagiu durante 90 minutos a 50°C. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em DMF e purificado por HPLC de fase reversa básica para fornecer o composto do título (142 mg, 29,3% de rendimento).

[0499] Etapa C: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

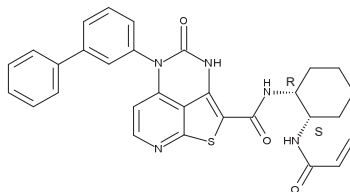
Em um frasco de micro-ondas pequeno secado em forno sob argônio foram adicionados N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-(4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (45,8 mg, 0,094 mmol), DCM (1,0 mL), e trietilamina (0,067 mL, 0,47 mmol). O frasco foi resfriado a -20°C em um banho de gelo/acetona e uma solução de 0,17 mL de cloreto de prop-2-enoíla em DCM (0,5 mL em 10 mL de DCM) foi adicionada por gotejamento durante 10 a 15 min e então deixada para aquecer lentamente até a temperatura ambiente durante 5 min. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida e, então, por HPLC de fase reversa básica para produzir o composto do título (7,6 mg, 15% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 105: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0500] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

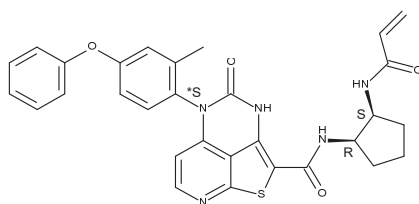
Exemplo 106: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-((1 *R*,2 *S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0501] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 19) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₃S, 537,6; m/z encontrada,

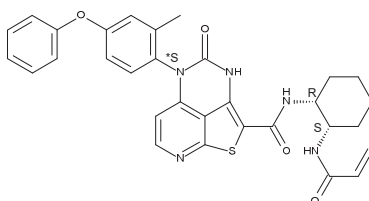
538,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,94 (s, 1H), 8,33-8,22 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 4H), 7,70-7,64 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 1H), 6,16-6,08 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,27-4,11 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H).

Exemplo 107: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0502] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

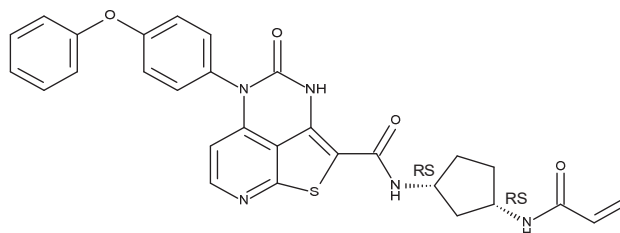
Exemplo 108: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0503] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

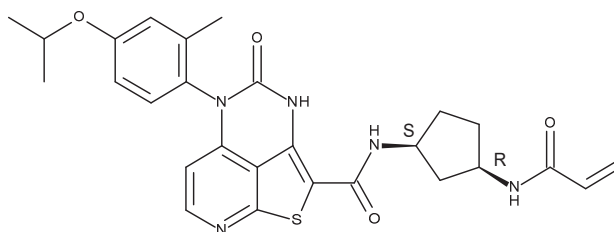
ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; m/z encontrada, 568,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 109: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



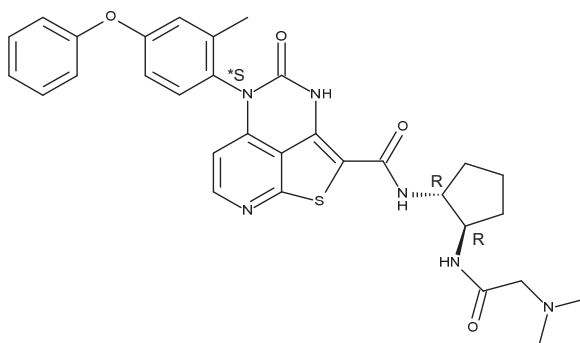
[0504] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *rac*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 110: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0505] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; *m/z* encontrada, 520,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

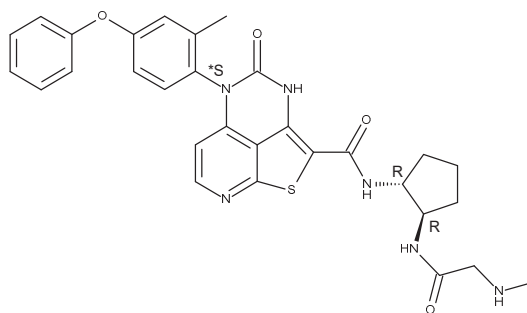
Exemplo 111: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(^{*}*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0506] A uma solução de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(^{*}*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 67, produto da etapa A, 100 mg, 0,2 mmol)

em DMF (3 mL) adicionou-se ácido 2-(dimetilamino)acético (22 mg, 0,16 mmol), HATU (75 mg, 0,20 mmol) e trietilamina (40 mg, 0,40 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada até a secar e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e secada com Na₂SO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (59 mg, 50% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 112: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

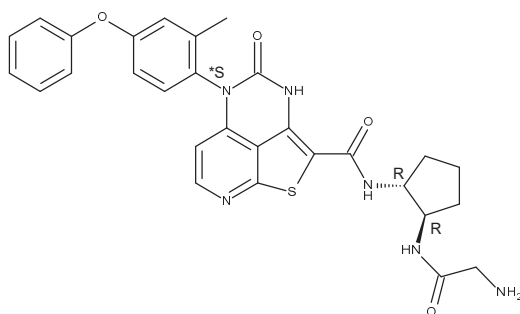


[0507] Etapa A: Metil(2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 67, produto da etapa A, 80 mg, 0,16 mmol) em DMF (3 mL) adicionou-se ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético (36 mg, 0,16 mmol), HATU (73 mg, 0,19 mmol) e di-isopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol). A

mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada até a secar e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e secada com Na₂SO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (70 mg, 65% de rendimento).

[0508] Etapa B: 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil(2-(((1R,2R)-2-(5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (70 mg, 0,10 mmol) em HCl concentrado (2 mL) e MeOH (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 2 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (56 mg, 87% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

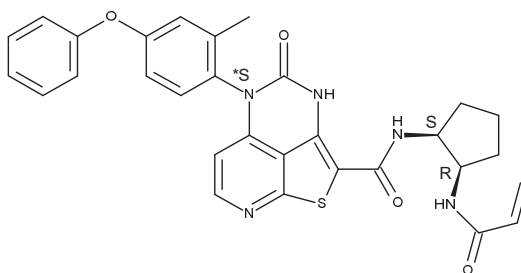
Exemplo 113: N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0509] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

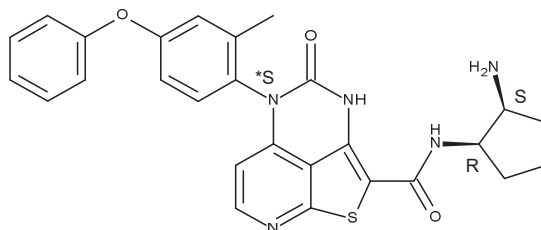
ao Intermediário 112, usando-se ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acético na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (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).

Exemplo 114: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



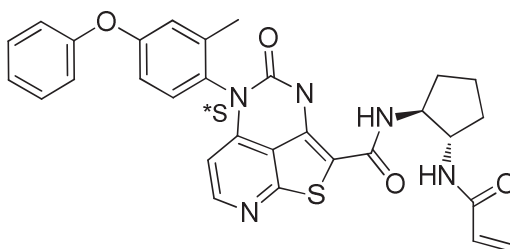
[0510] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 115: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0511] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

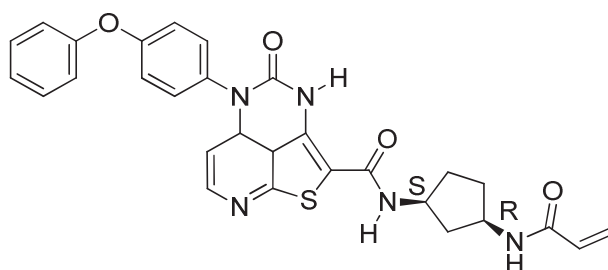
[0512] Exemplo 116: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0513] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o

atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 117: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0514] Etapa A: ((1*R*,3*S*)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila. A um frasco de cintilação seco sob Ar contendo uma barra de agitação foram adicionados (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila (309,3 mg, 1,544 mmol), di-isopropiletilamina (0,50 mL, 2,9 mmol), e THF (4 mL). A seguir, cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) foi adicionado lentamente por meio de uma seringa, à temperatura ambiente, durante 1 hora. A reação foi purificada por HPLC ácida de fase reversa de Gilson.

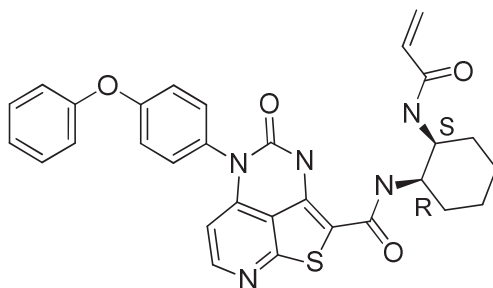
[0515] Etapa B. *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

((1*R*,3*S*)-3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila foi dissolvido em DCM (5 mL) e HCl 2M em éter (5 mL) e foi agitado de um dia para o outro (20 horas) à temperatura ambiente. A reação foi filtrada e

o precipitado foi enxaguado com DCM. O resíduo foi dissolvido em metanol e acetonitrila foi adicionada. A reação foi concentrada até a secura e liofilizada para fornecer o composto do título (252,1 mg, 51,9% em duas etapas). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,57; m/z encontrada, 486,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,24 - 7,08 (m, 5H), 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).

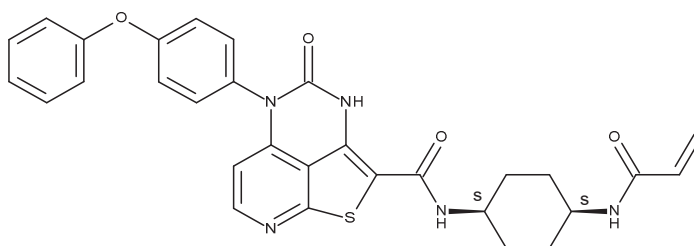
[0516] Etapa C: *N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida*. Em um frasco de cintilação seco sob argônio contendo uma barra de agitação adicionou-se *N-((1S,3R)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida* (112,7 mg, 0,232 mmol), DCM (3,38 mL), e trietilamina (0,225 mL, 1,62 mmol). A suspensão branca foi resfriada para $\sim -20^\circ C$ em um banho de gelo/acetona. À solução adicionou-se lentamente cloreto de prop-2 eno-ila (0,0187 mL, 0,22 mmol) como uma solução em DCM (0,5 mL em 10 mL, adicionando 0,37 mL desta solução). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente com agitação e foi agitada durante 10 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em metanol e foi purificado por HPLC de fase reversa básica em uma coluna dionex para fornecer o composto do título (16,3 mg, 13,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrada, 540,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 118: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0517] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

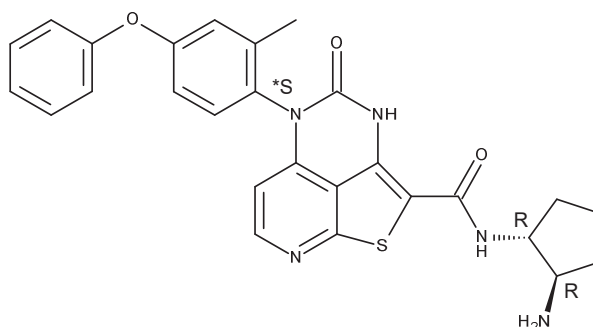
Exemplo 119: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0518] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e 1-*N*-*boc*-cis-1,4-ciclo-hexildiamina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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 -

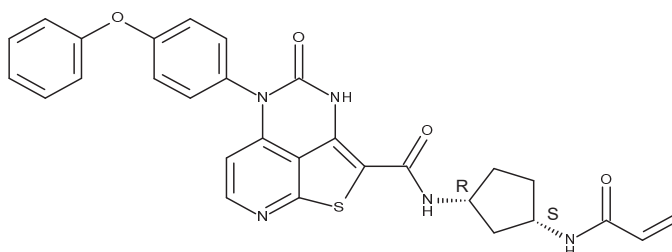
5,57 (m, 1H), 4,05 - 3,88 (m, 1H), 1,92 - 1,64 (m, 8H).

Exemplo 120: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0519] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

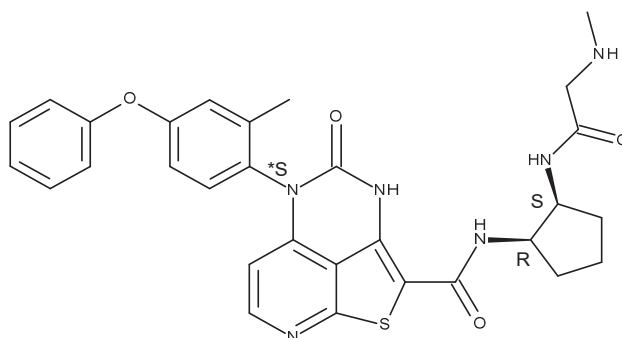
Exemplo 121: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0520] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-

4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 45). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; *m/z* encontrada, 540,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 122: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

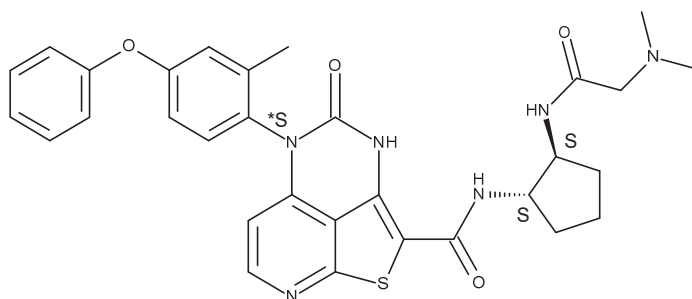


[0521] Etapa A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila.

[0522] Etapa B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-

triazacenaftileno-2-carboxamida (70 mg, 0,14 mmol), ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético (26 mg, 0,14 mmol), trietilamina (28 mg, 0,28 mmol), e HATU (53 mg, 0,14 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Água foi adicionada e o precipitado foi filtrado para fornecer um sólido amarelo pálido. O sólido foi dissolvido em MeOH (2 mL) e HCl (2 mL) e foi aquecido a 50 ° durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (62 mg, 98% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

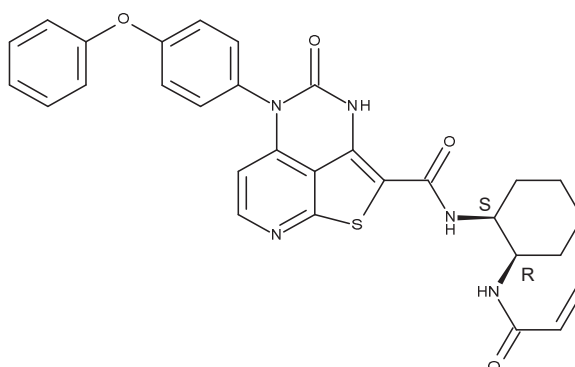
Exemplo 123: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida.



[0523] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A e ácido 2-(dimetilamino)acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m,

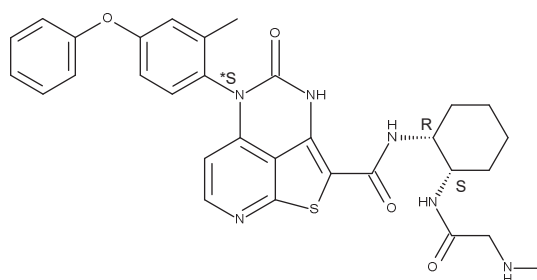
2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,16-2,07 (m, 5H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H).

Exemplo 124: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0524] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

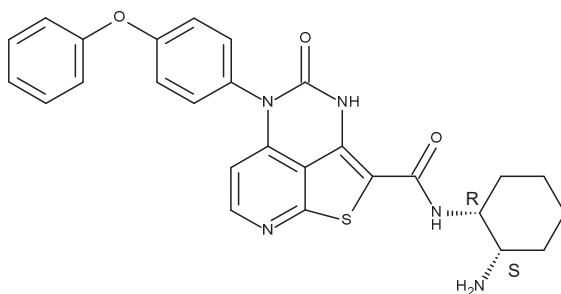
Exemplo 125: 5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0525] Etapa A. N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero ^{*}S) e N-[(1R,2R)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila.

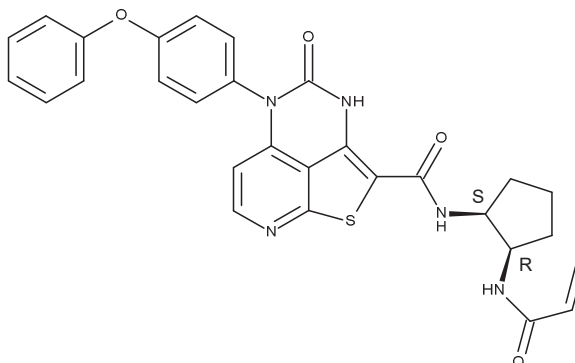
[0526] Etapa B. 5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 122, etapa B, usando-se ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,2 [M+H]⁺.

Exemplo 126: N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



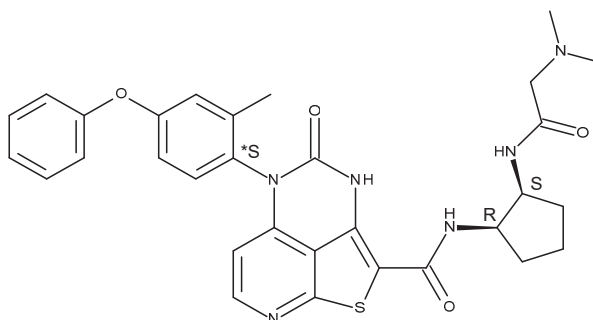
[0527] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e N-[(1S,2R)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 127: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0528] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; *m/z* encontrada, 540,1 [M+H]⁺.

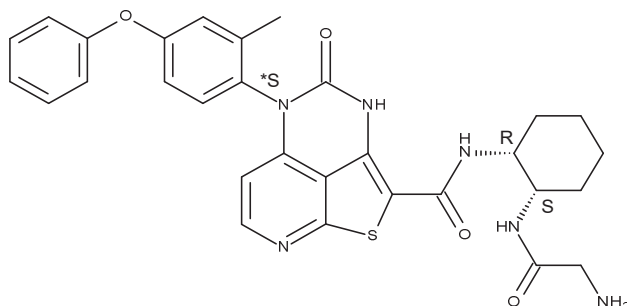
Exemplo 128: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0529] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 122, usando-se ácido 2-(dimetilamino)acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; *m/z* encontrada, 585,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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-

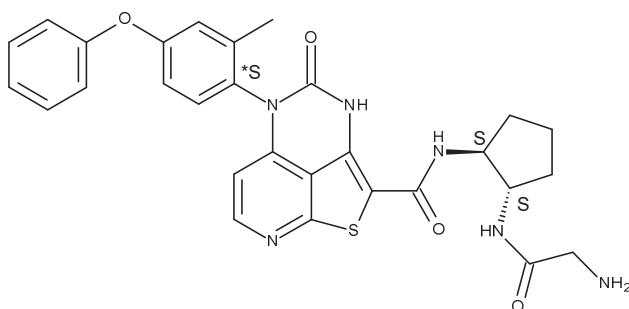
1,59 (m, 3H).

Exemplo 129: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0530] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 125, produto da etapa A) e ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; *m/z* encontrada, 571,2 $[M+H]^+$.

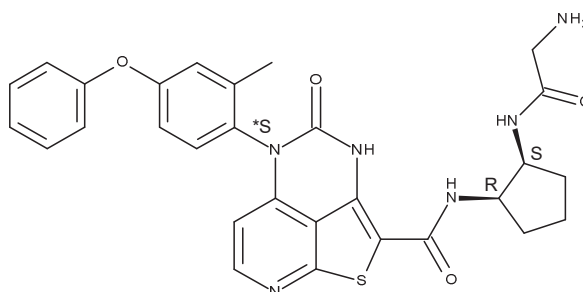
Exemplo 130: *N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0531] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropi-sômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A e ácido 2-*terc*-butoxi-2-oxo-etil)carbâmico na etapa B. MS (ESI):

massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

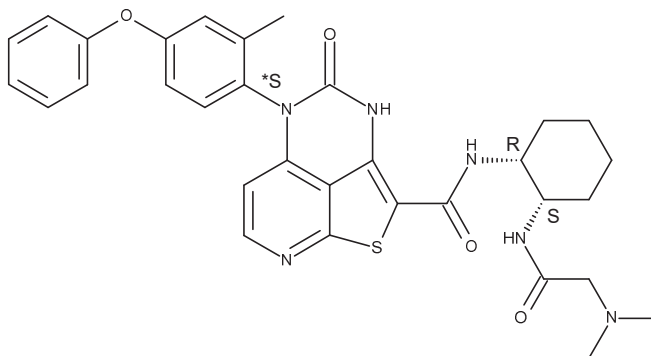
Exemplo 131: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0532] A uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 115, 52,0 mg, 0,104 mmol) e trietilamina (21 mg, 0,21 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetato de (2,5-dioxopirrolidin-1-ila) (57 mg, 0,21 mmol) em um banho de gelo, e então a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em HCl (2 mL) e MeOH (mL) e aquecido até 50°C e agitado durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (43 mg, 97% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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,

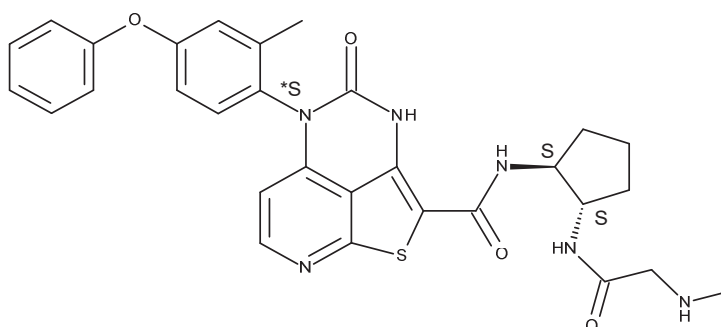
3H).

Exemplo 132: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



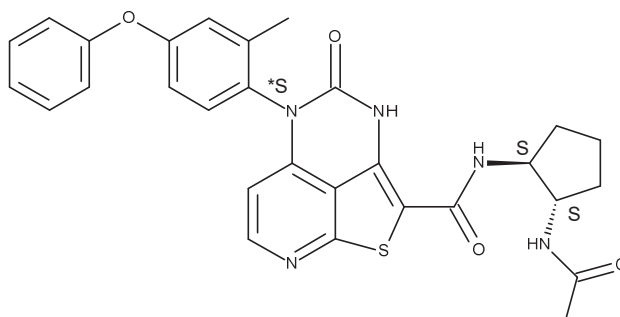
[0533] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 125, produto da etapa A) e ácido 2-(dimetilamino)acético. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₄N₆O₄S, 598,7; *m/z* encontrada, 599,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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).

Exemplo 133: 5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0534] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* encontrada, 571,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

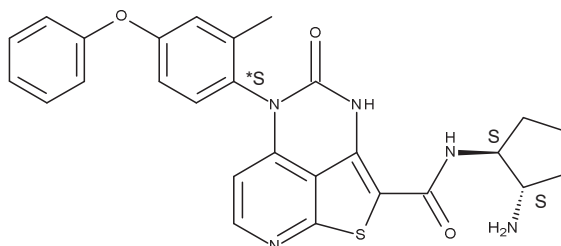
Exemplo 134: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0535] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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*

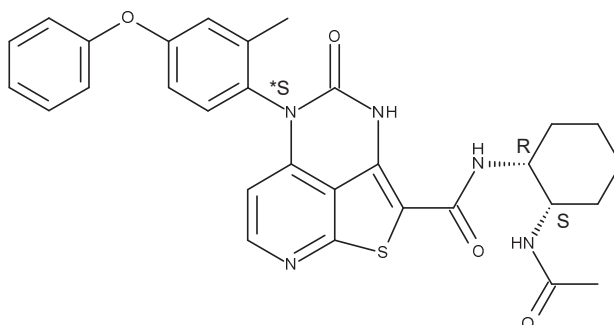
= 5,6 Hz, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 5H), 1,91 (s, 3H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 1H).

Exemplo 135: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



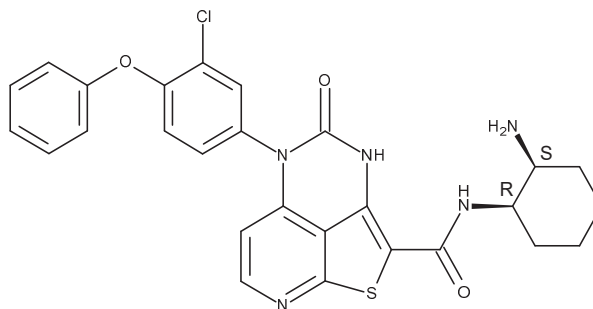
[0536] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 136: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0537] A uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 125, produto da etapa A, 77 mg, 0,15 mmol), e trietilamina (46 mg, 0,45 mmol), em DCM (5 mL) adicionou-se anidrido acético (15 mg, 0,15 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título (64 mg, 77% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 137: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

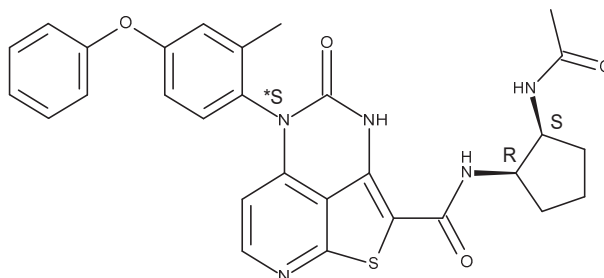


[0538] Etapa A. Ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno na etapa A.

[0539] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-

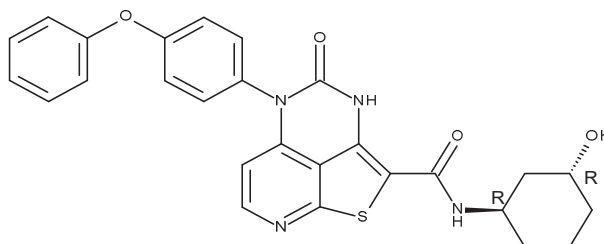
2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}ClN_5O_3S$, 534,0; m/z encontrada, 534,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,16-8,10 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,05-6,00 (m, 1H), 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).

Exemplo 138: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



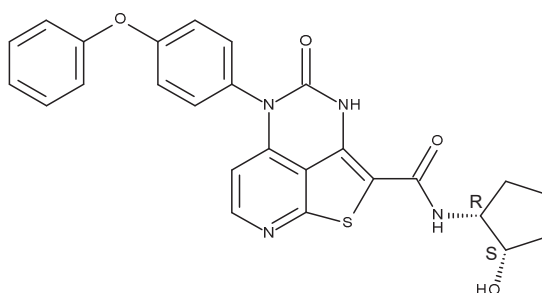
[0540] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 136 usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 115). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 139: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



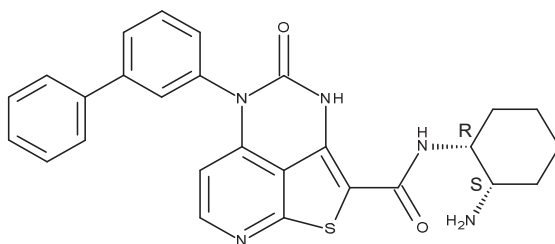
[0541] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e (1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 140: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



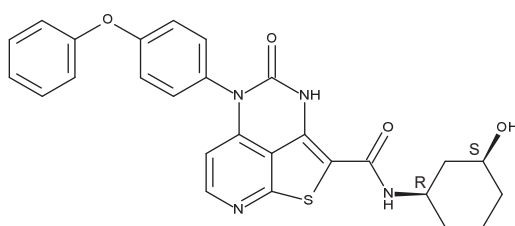
[0542] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,6; m/z encontrada, 487 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 141: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



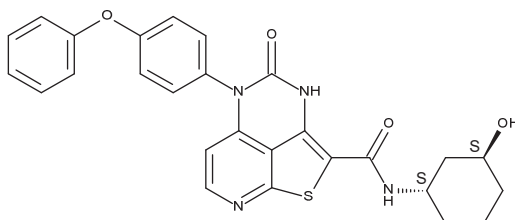
[0543] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 19) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,6; *m/z* encontrada, 484,2 [M+H]⁺.

Exemplo 142: *N*-[(1*R*,3*S*)-3-Hidroxiciclo-hexil]-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0544] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e (1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; *m/z* encontrada, 501,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

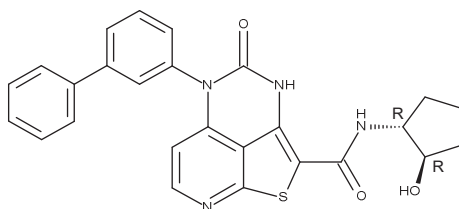
Exemplo 143: *N*-[(1*S*,3*S*)-3-Hidroxiciclo-hexil]-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0545] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e (1*S*,3*S*)-3-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa calculada para

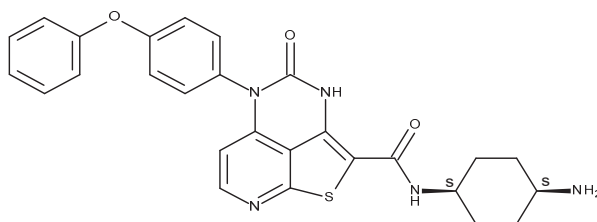
$C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,64 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 5H), 6,25 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 2,16 - 1,29 (m, 9H).

Exemplo 144: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1 *R*,2 *R*)-2-hidroxíciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0546] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 19) e (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol, sem necessidade de desproteção com HCl como (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}N_4O_3S$, 470,5; m/z encontrado, 471,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

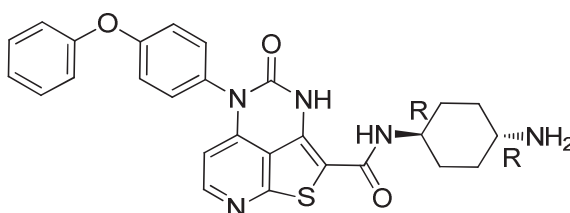
Exemplo 145: N-((1*S*,4*S*)-4-Aminiociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0547] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

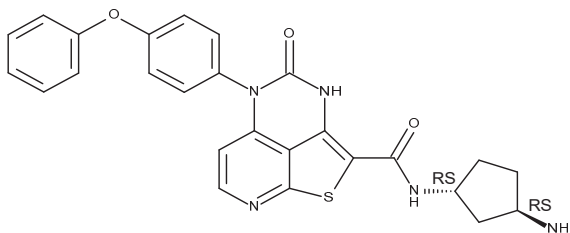
ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-(4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, [M+H]⁺.

Exemplo 146: *N*-(*trans*-(1*R*,4*R*)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0548] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *trans*-*N*-Boc-1,4-ciclo-hexanodiamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

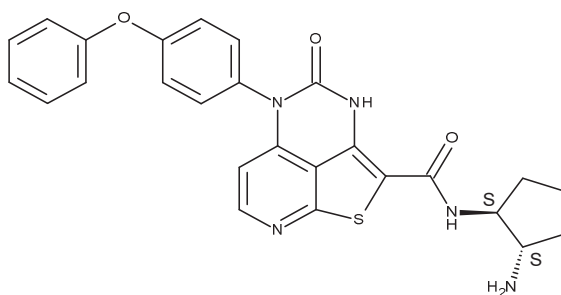
Exemplo 147: *trans*-*N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0549] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *trans-tert*-bu-

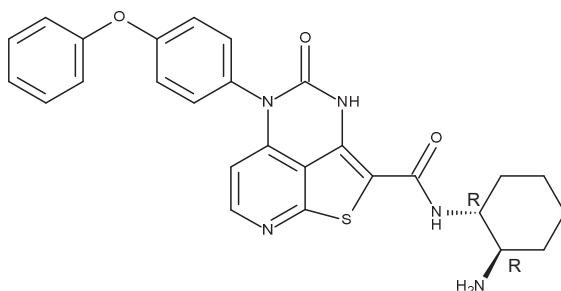
tila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrada, 486,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,21 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 7,25 - 7,03 (m, 5H), 6,09 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,90 - 3,59 (m, 1H), 2,35 - 2,05 (m, 4H), 1,84 - 1,56 (m, 2H).

Exemplo 148: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

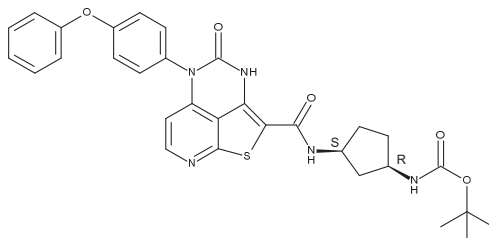


[0550] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrada, 486,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 149: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

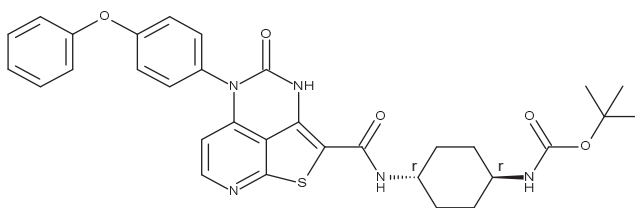


[0551] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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). Exemplo 150: ((1*R*,3*S*)-3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida de *tert*-butila.



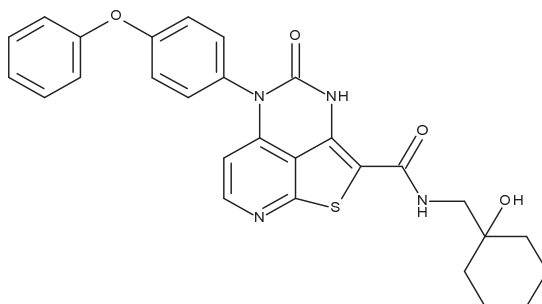
[0552] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅S, 585,7; *m/z* encontrado, 486,1 (menos Boc) [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 151: *trans*-((1*R*,4*R*)-4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de *tert*-butila.



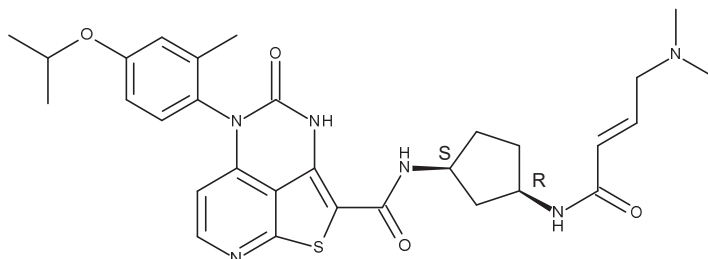
[0553] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e *trans*-*N*-Boc-1,4-ciclo-hexanodiamina. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₅S, 599,7; *m/z* encontrada, 600,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 152: *N*-((1-Hidroxiciclo-hexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



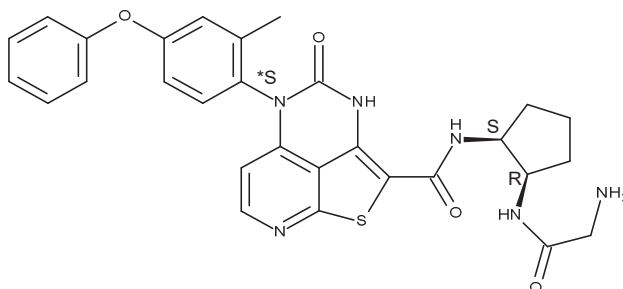
[0554] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 2) e *tert*-butila na etapa A, e cloridrato de 1-aminometil-1-ciclo-hexanol, nenhuma etapa de desproteção com HCl foi usada na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₄S, 514,6; *m/z* encontrada, 515,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 153: *N*-((1*S*,3*R*)-3-((*E*)-4-Dimetilalmino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0555] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₆N₆O₄S, 576,7; *m/z* encontrada, 577,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

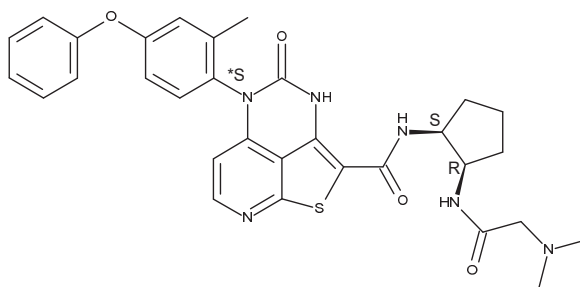
Exemplo 154: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(^{*}*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0556] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-

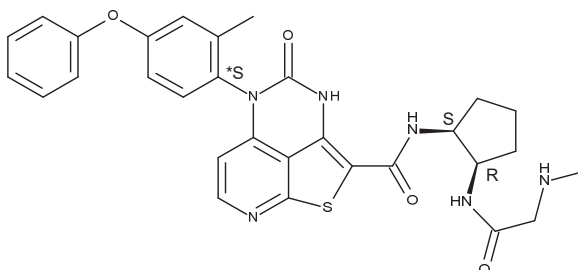
hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropi-sômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e usando-se ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino)acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 155: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-ace-naftileno-2-carboxamida.



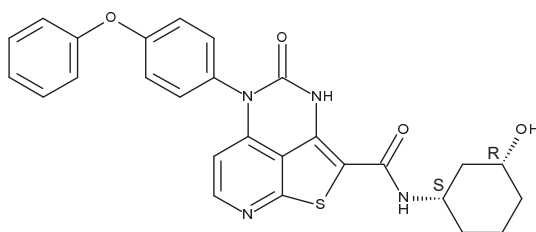
[0557] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropi-sômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e usando-se ácido 2-(dimetilamino)acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 156: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0558] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A e usando-se ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

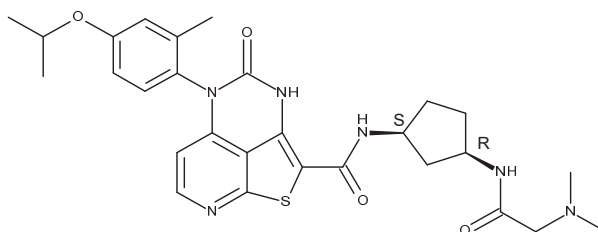
Exemplo 157: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0559] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e cloridrato de (1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexanol. MS (ESI): massa

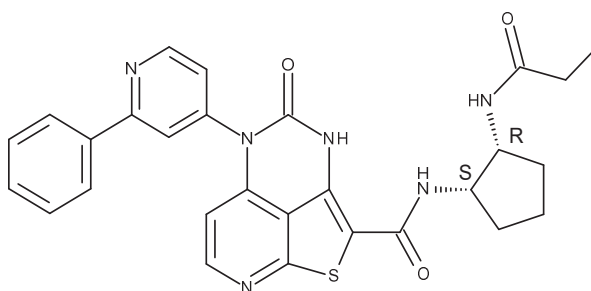
calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$.
 RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,47 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 7,22 - 6,99 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,27 - 3,94 (m, 2H), 2,18 - 1,20 (m, 9H).

Exemplo 158: *N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0560] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e ácido 2-(dimetilamino)acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{34}N_6O_4S$, 550,7; m/z encontrada, 552,1 $[M+H]^+$.
 RMN ^1H (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).

Exemplo 159: 4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



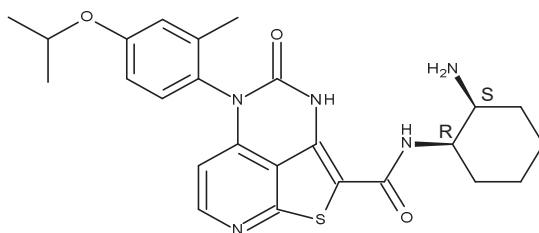
[0561] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,55; *m/z* encontrado, 471,1 [M+H]⁺.

[0562] Etapa B: 4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP em DCM (25 mL) adicionou-se anidrido propiônico (21 mg, 0,16 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (28 mg, 48% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₃S, 526,6; *m/z* encontrado, 527,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

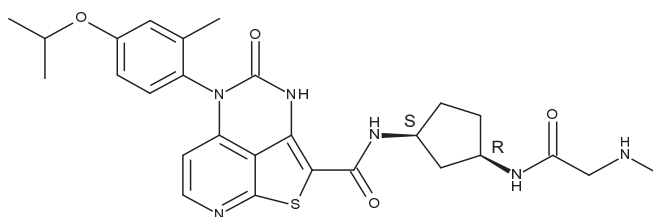
Exemplo 160: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0563] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

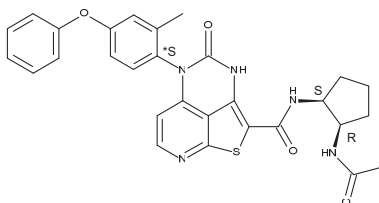
ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₉N₅O₃S, 479,6; *m/z* encontrado, 480,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 161: 5-(4-Isopropoxi-2-metilfenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



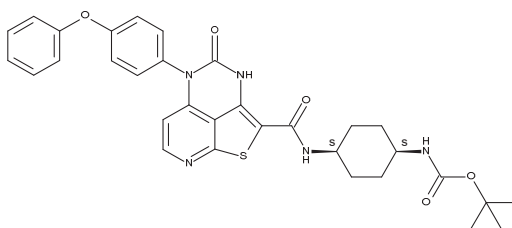
[0564] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 122, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₂N₆O₄S, 536,6; *m/z* encontrado, 537,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 162: N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0565] Etapa A. N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *) e N-[(1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila.

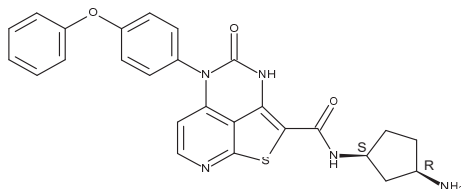
[0566] Etapa B. N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 159, etapa B, usando-se anidrido acético. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).
Exemplo 163: ((1S,4S)-4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida de *tert*-butila.



[0567] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

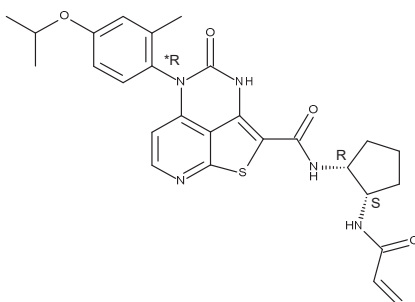
ao Exemplo 104, etapa A, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e 1-*N*-Boc-cis-1,4-ciclo-hexildiamina. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₅S, 599,7; m/z encontrado, 600,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,46 (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).

Exemplo 164: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



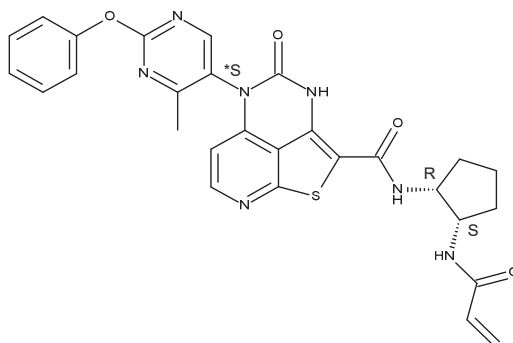
[0568] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9) e ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z encontrada, 486,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 4H), 7,24 - 7,08 (m, 5H), 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).

Exemplo 165: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0569] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *R) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; *m/z* encontrado, 520,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 166: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0570] Etapa A: ((1*R*,2*S*)-2-(5-(*)-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de ácido 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 13, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S; 400 mg, 0,95 mmol), ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila (382 mg, 1,9 mmol) DIPEA (1,6 mL, 9,5 mmol) em DMF (3,8 mL) adicionou-se por gotejamento anidrido 1-propanofosfônico (T3P®) (3,17 mL, 4,76 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. À mistura de

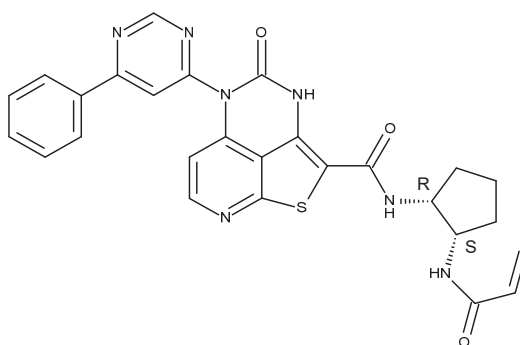
reação adicionou-se água e EtOAc. Os orgânicos foram separados, lavados com água e salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e o extrato orgânico combinado foi secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. A purificação (FCC, SiO_2 , 20 a 100% de EtOAc em hexano) forneceu o composto do título (395 mg, 68%).

[0571] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-(5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila (395 mg, 0,65 mmol) em HCl (4 M em dioxano, 0,82 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Éter foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 15 min. Os sólidos resultantes foram filtrados e secados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (272 mg, 77%). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$, 501,56; m/z encontrado, 502,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (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).

[0572] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de 40 mL contendo *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 254, 100 mg, 0,186 mmol), DMF (1,86 mL), ácido acrílico (0,103 mL, 1,49 mmol), e di-isopropiletilamina (0,16 mL, 0,93 mmol), agitado sob N_2 , adicionou-se por gotejamento 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (1,11 mL, 1,86 mmol, 5 eq). Após 1 hora, um outro 5 eq de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (1,11 mL, 1,86 mmol) foi adicionado. Após 15 min, a reação foi extraída com EtOAc e

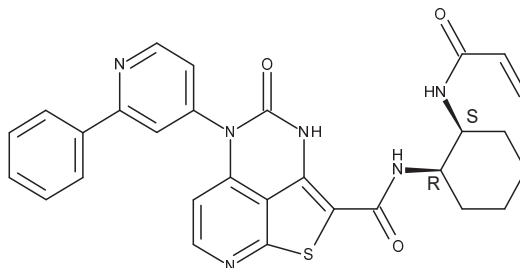
lavada com água e salmoura. A fase aquosa foi extraída com mais EtOAc, as fases orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (23,9 mg, 23,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrado, 556,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 167: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



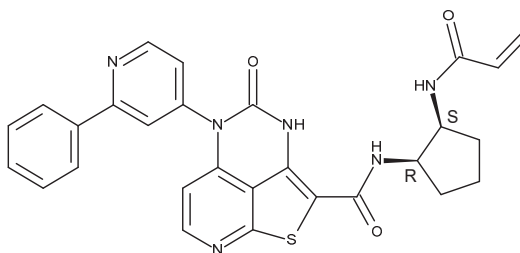
[0573] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 23) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36), sem a etapa de desproteção com HCl. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; m/z encontrado, 526,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 168: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0574] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; *m/z* encontrado, 539,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

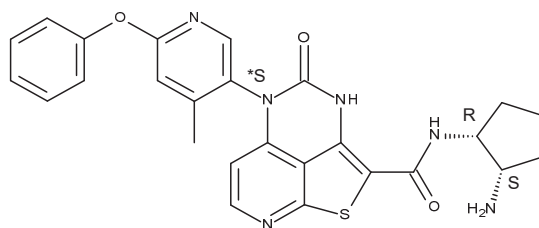
Exemplo 169: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0575] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrado, 525,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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),

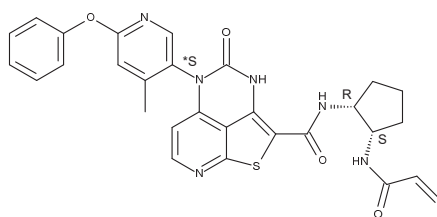
5,60 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 1H), 4,49 – 4,29 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 3H).

Exemplo 170: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0576] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbomato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 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).

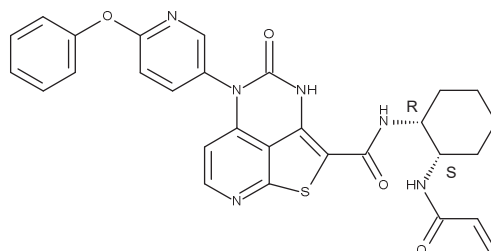
Exemplo 171: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0577] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-

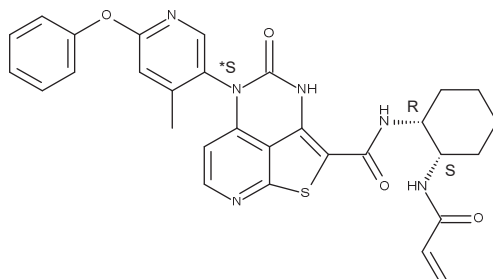
4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 172: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



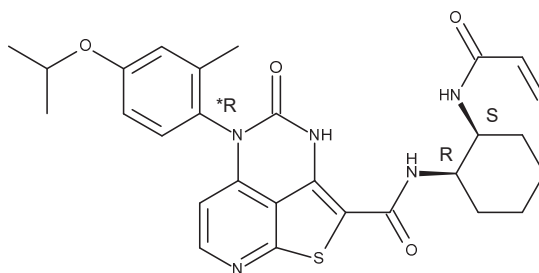
[0578] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 173: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0579] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)acrilamida. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

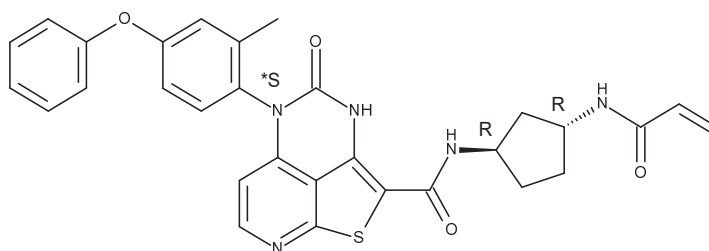
Exemplo 174: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0580] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

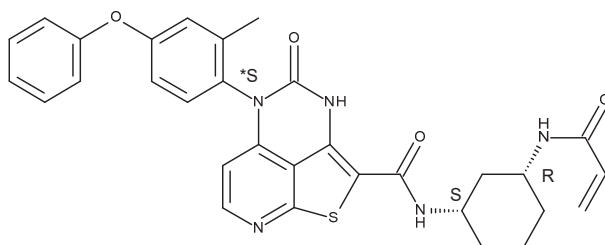
ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *R) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; *m/z* encontrada, 534,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 175: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



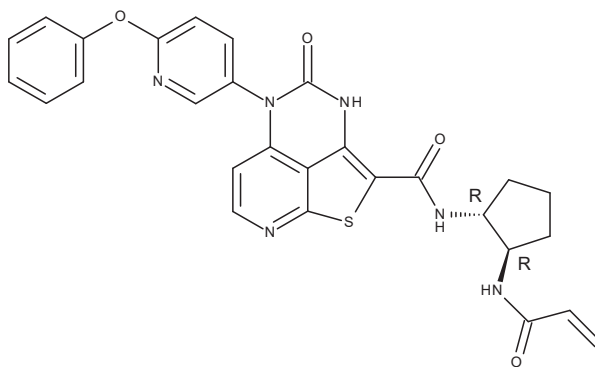
[0581] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo a etapa F2 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 176: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acridamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0582] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo a etapa F2 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-amino-ciclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; *m/z* encontrada, 568,2 [M+H]⁺. RMN¹H (400 MHz, CD₃OD: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).

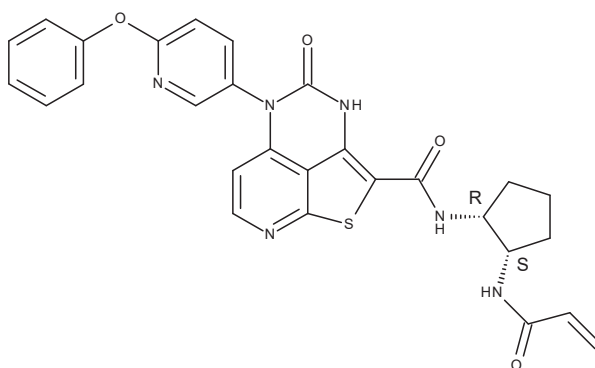
Exemplo 177: *N*-((1*R*,2-*R*)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0583] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e *N*-

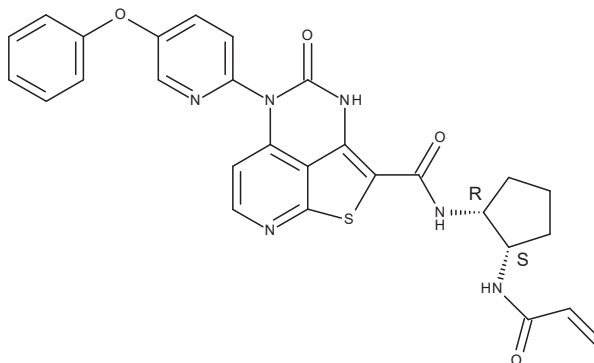
[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila e desproteção com BOC usando-se TFA na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,58 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73 (t, $J = 11,1$ 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).

Exemplo 178: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



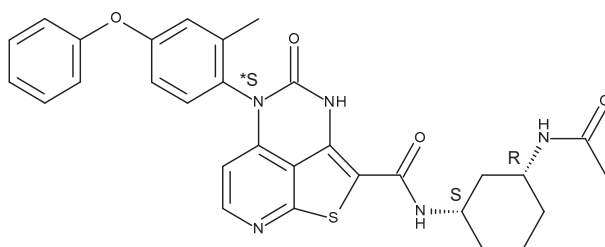
[0584] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila e desproteção de BOC usando-se TFA na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 179: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0585] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; *m/z* encontrada, 541,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

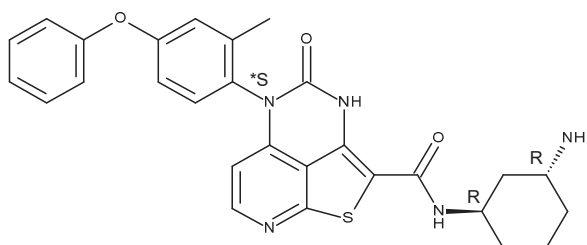
Exemplo 180: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0586] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, in-

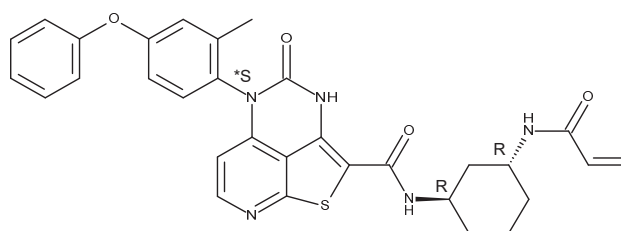
cluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,29 (m, 1H), 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).

Exemplo 181: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0587] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,2 [M+H]⁺.

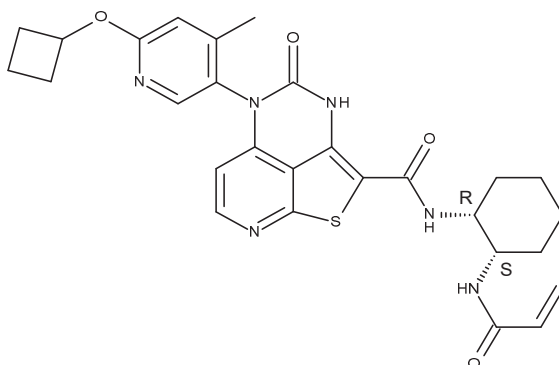
Exemplo 182: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0588] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

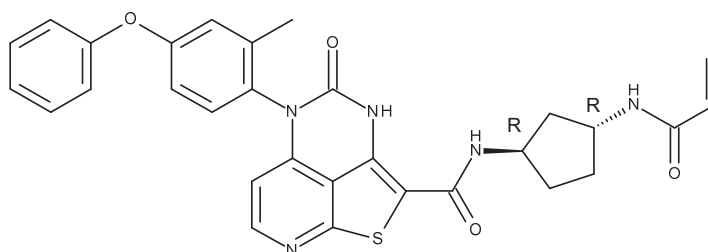
ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; *m/z* encontrada, 568,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 183: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



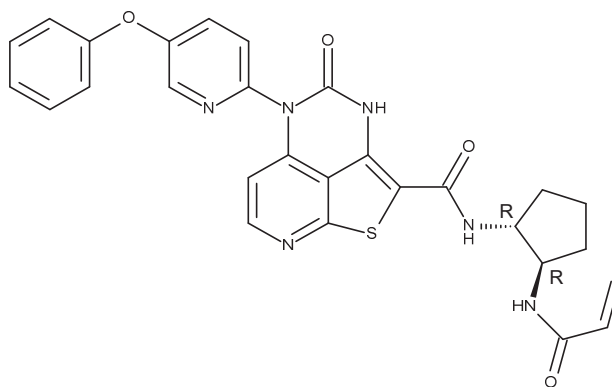
[0589] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 24) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40), sem desproteção com MeOH/HCl. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,6; *m/z* encontrada, 547,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 184: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrlaminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0590] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,2 [M+H]⁺.

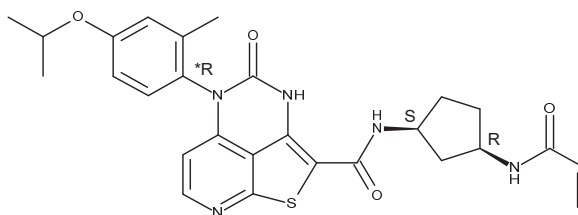
Exemplo 185: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0591] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; *m/z* encontrada, 541,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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,

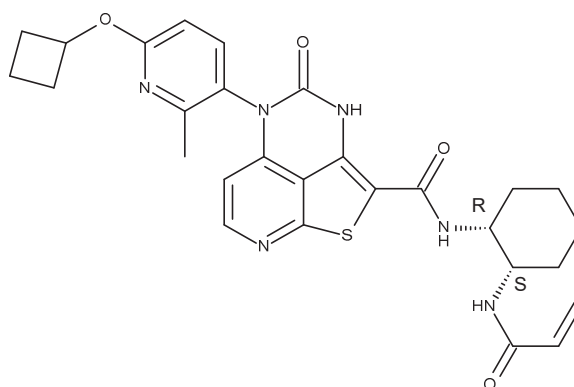
1,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,03 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,58 - 1,48 (m, 1H).

Exemplo 186: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0592] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; m/z encontrado, 520,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

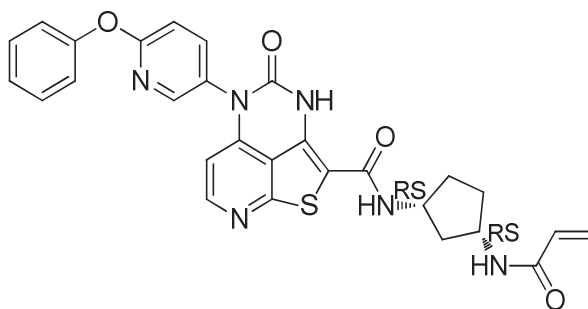
Exemplo 187: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0593] Etapa A. Ácido 5-(6-Ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 24, usando-se 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina na etapa A.

[0594] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40), sem desproteção com MeOH/HCl. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,6; m/z encontrada, 547,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

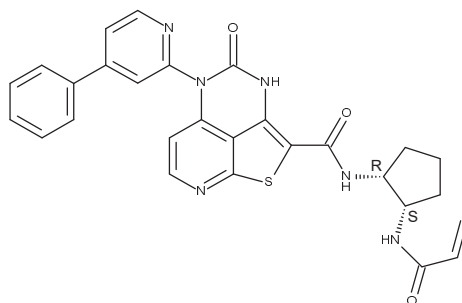
Exemplo 188: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0595] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapa B, usando-se *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 289) e cloreto de acrilóila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z encontrada, 541,1 [M+H]⁺.

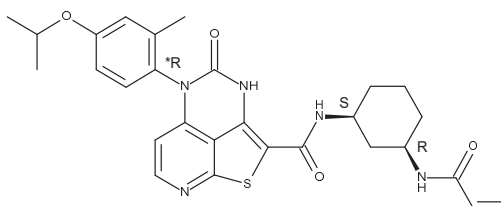
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 9,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,17 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 6,42 – 6,34 (m, 1H), 6,16 – 6,05 (m, 2H), 5,69 – 5,62 (m, 1H), 4,38 (dh, $J = 7,6, 4,1$ 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).

Exemplo 189: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0596] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 21) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 524,6; m/z encontrada, 525,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (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).

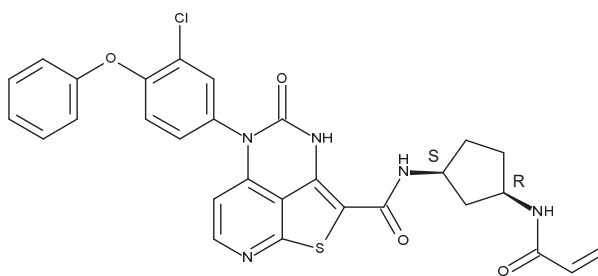
Exemplo 190: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0597] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

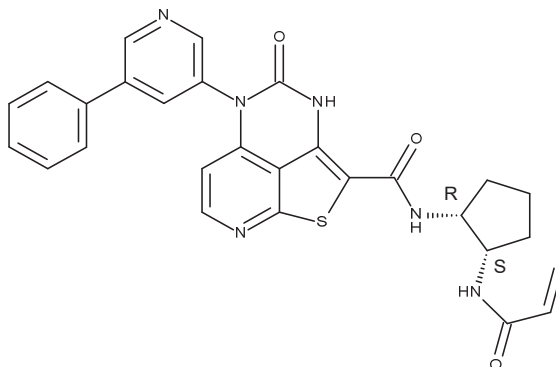
ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *R), *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; *m/z* encontrada, 534,7 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 191: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



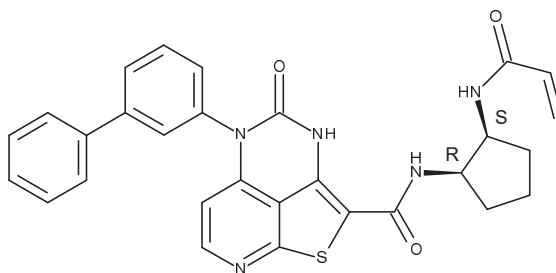
[0598] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 137, produto da etapa A) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄ClN₅O₄S, 574,1; *m/z* encontrada, 574,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 192: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0599] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 22) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

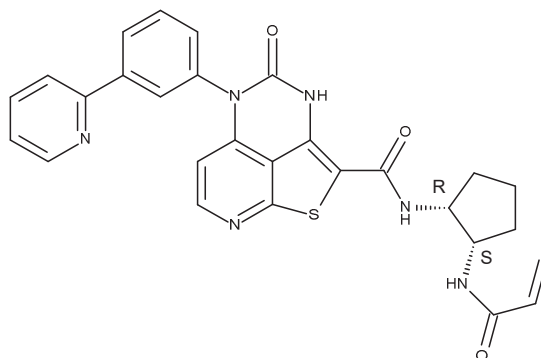
Exemplo 193: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-((1 *R*,2 *S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0600] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 19) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₃S, 523,6; *m/z* encontrada, 524,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

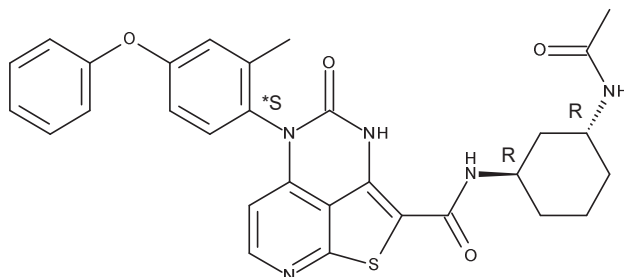
Exemplo 194: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0601] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(3-piridin-2-il)fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1 etapas C a G, usando-se 3-(2-piridil)anilina em lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C.

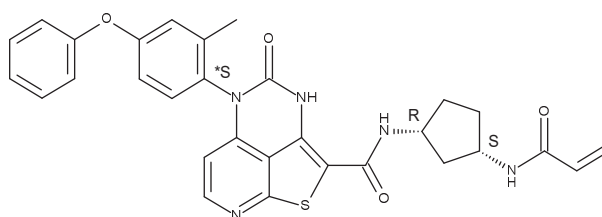
[0602] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 195: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0603] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2 [M+H]⁺.

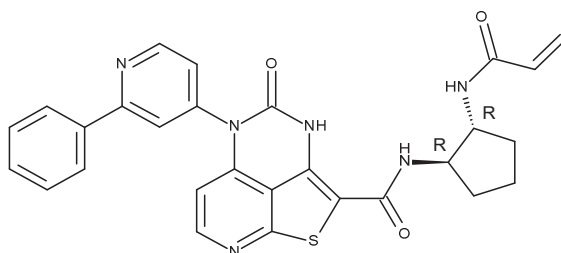
Exemplo 196: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0604] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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,

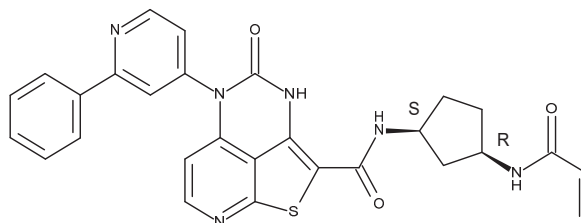
3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,31-6,19 (m, 2H), 6,04 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,73-5,59 (m, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,12(s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 1H).

Exemplo 197: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0605] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

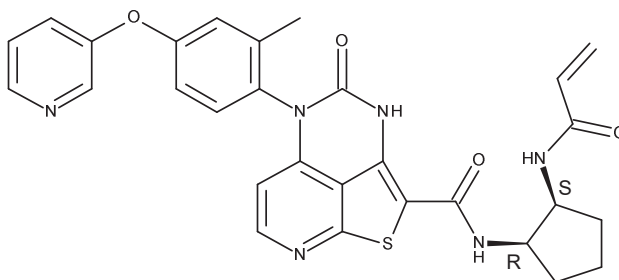
Exemplo 198: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0606] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrado, 525,2 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (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).

Exemplo 199: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0607] Step A. 3-(3-Metil-4-nitrofenoxi)piridina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e piridin-3-ol. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$, 230,07; m/z encontrada, 231,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

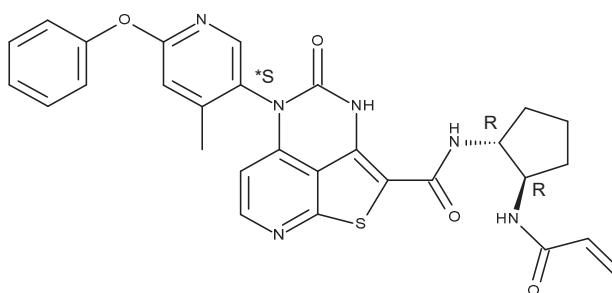
[0608] Etapa B. Ácido 5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas B e C, usando-se 3-(3-metil-4-nitrofenoxi)piridina. Em um método alternativo, é usado o Intermediário 1, etapa B. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 418,07; m/z encontrada, 419,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2 carboxílico e

[0609] *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) na etapa A (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa

calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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), 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).

Exemplo 200: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

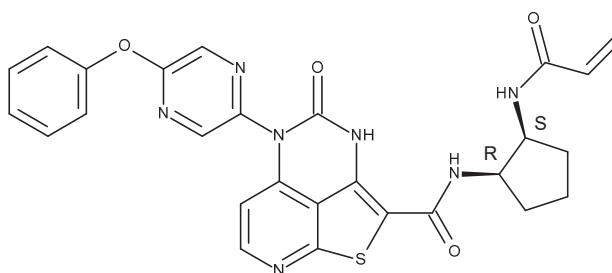


[0610] Etapa A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila.

[0611] Etapa B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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). parei

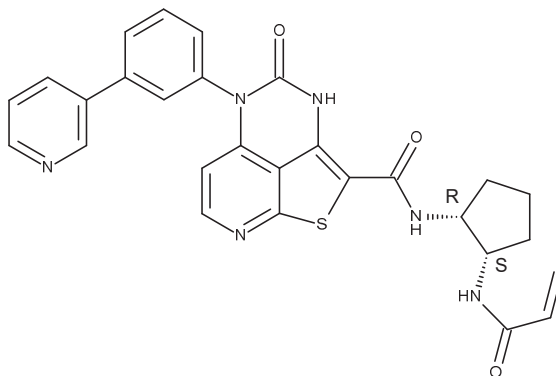
Exemplo 201: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0612] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 13, usando-se 5-bromopirazin-2-amina e fenol na etapa A.

[0613] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

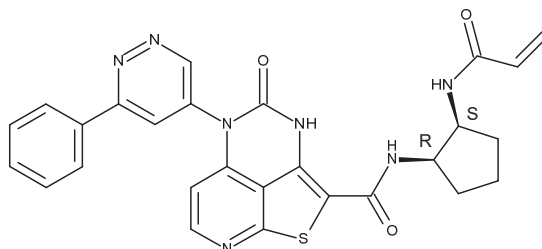
Exemplo 202: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0614] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(3-piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 3-(3-piridil)anilina a e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila e substituindo-se K_3PO_4 por Cs_2CO_3 na etapa C.

[0615] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(3-piridin-3-il)fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; *m/z* encontrado, 525,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 203: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

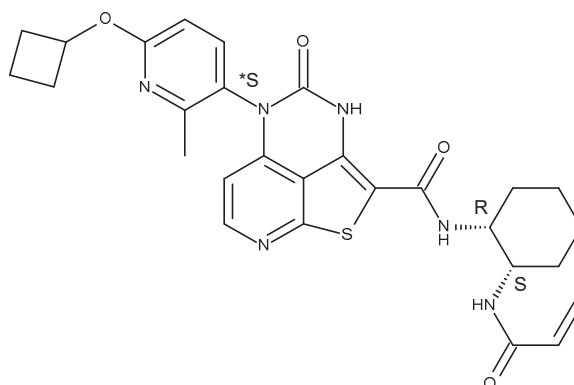


[0616] Etapa A. 6-Fenilpiridazin-4-amina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 20, etapa A, usando-se 6 cloropiridazin-4-amina e ácido fenilborônico e substituindo-se Pd(PPh₃)₄ por Pd(dppf) Cl₂.

[0617] Etapa B. Ácido 4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 6-fenilpiridazin-4-amina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C.

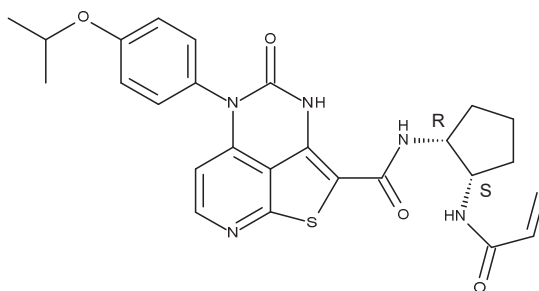
[0618] Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; *m/z* encontrado, 526,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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).

Exemplo 204: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0619] SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 187) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z encontrada, 547,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

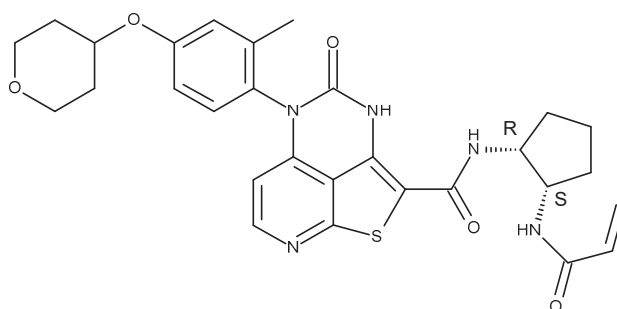
Exemplo 205: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0620] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-

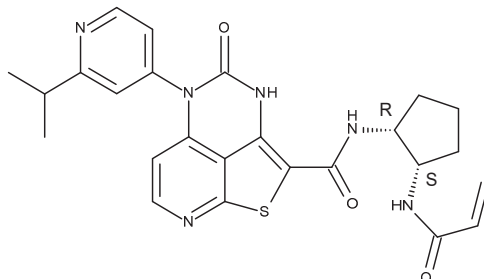
di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 7) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36), sem a etapa de desproteção com HCl. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{27}N_5O_4S$, 505,6; *m/z* encontrada, 506,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 206: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



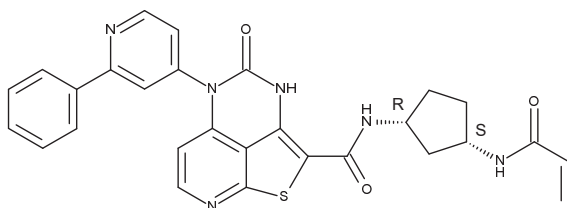
[0621] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 12) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{31}N_5O_5S$, 561,7; *m/z* encontrada, 562,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 207: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0622] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₆N₆O₃S, 490,6; *m/z* encontrada, 491,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

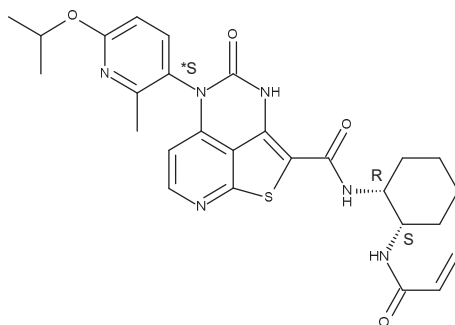
Exemplo 208: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0623] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrado, 525,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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,

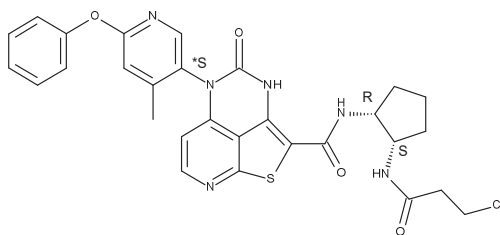
2H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H).

Exemplo 209: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0624] A purificação SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 211) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; *m/z* encontrada, 535,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

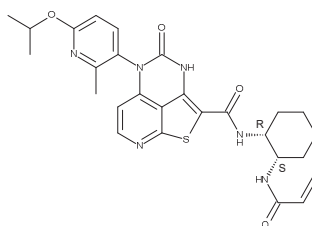
Exemplo 210: *N*-((1*R*,2*S*)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0625] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-pentil]-3-cloro-propanamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇ClN₆O₄S, 591,1; *m/z* encontrada, 591,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 211: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

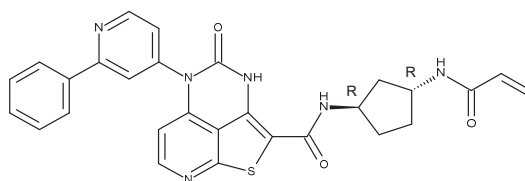


[0626] Etapa A. Ácido 5-(6-Isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 24, usando-se 6-fluoro-2-metilpiridin-3-amina, 2-propanol na etapa A.

[0627] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40) e ácido 5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; *m/z* encontrada, 535,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): *δ* 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz,

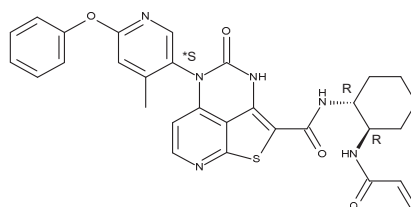
1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 17,0, 10,2$ Hz, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 1H), 6,09 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 10,2, 1,8$ Hz, 1H), 5,41 – 5,29 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,88 – 1,46 (m, 8H), 1,37 (dd, $J = 6,2, 2,2$ Hz, 6H).

Exemplo 212: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0628] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

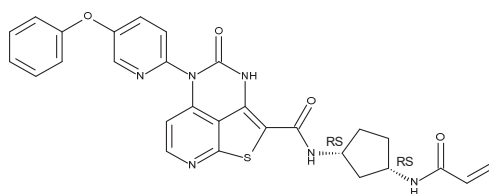
Exemplo 213: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0629] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o

atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

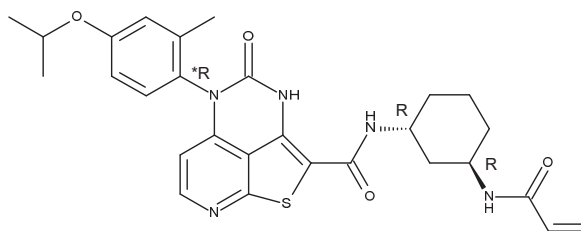
Exemplo 214: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0630] A uma solução resfriada, 0°C, de ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26, 911,4 mg, 2,25 mmol), *N*-[(1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil]prop-2-enamida (382,3 mg, 2,48 mmol), e di-isopropiletilamina (1,9 mL) em DMF (10 mL) adicionou-se por gotejamento anidrido propilfosfônico ((T3P®), 50 % em peso em acetato de etila, 2 mL, 9,29 mmol). Após a conclusão por LCMS, a mistura de reação foi particionada com EtOAc e solução aquosa saturada de NaHCO₃. Os extratos orgânicos foram submetidos à secagem (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O composto do título bruto resultante foi triturado com DCM para fornecer o composto do título como um sólido branco. SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de iPrOH) forneceu o composto do título, *N*-((1*S*,3*R*)-3-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 313) e *N*-((1**R*,3**S*)-3-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-

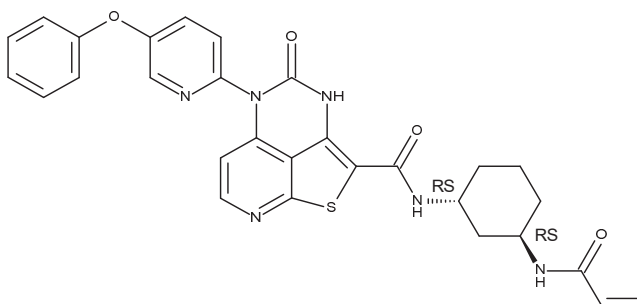
tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 328). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0 $[M+H]^+$.

Exemplo 215: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



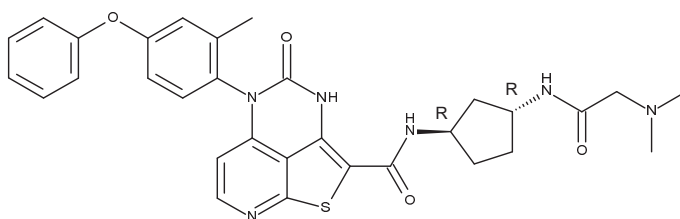
[0631] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-(prop-2-enoilamino)ciclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{31}N_5O_4S$, 533,6; m/z encontrada, 534,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 216: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0632] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 217: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

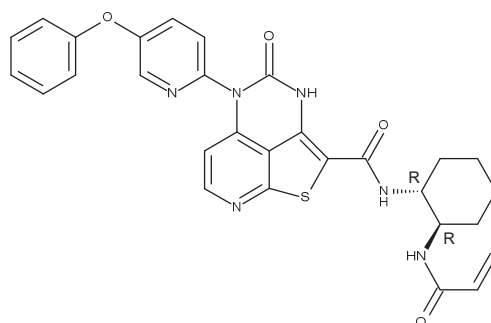


[0633] Etapa A. *N*-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila.

[0634] *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 2-(dimetilamino)acético, sem necessidade da etapa de desproteção com HCl. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; *m/z* encontrada, 585,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,44-7,34 (m,

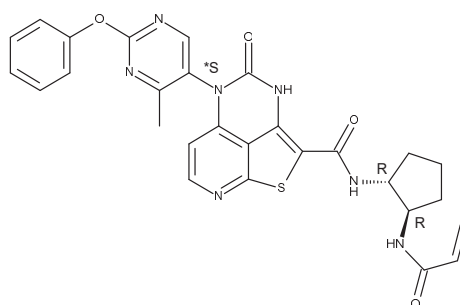
2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Exemplo 218: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



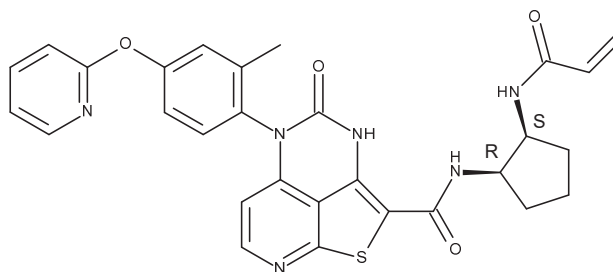
[0635] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 219: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0636] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 13, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila e substituindo-se trimetilamina por di-iso propiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrado, 556,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 220: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

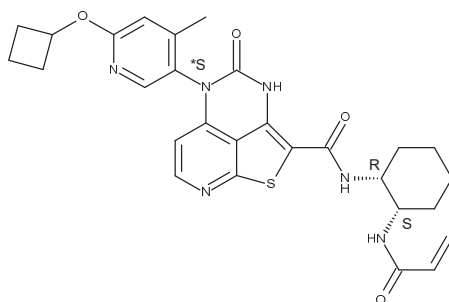


[0637] Etapa A. Ácido 5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A e C a F, usando-se 2-fluoropiridina e 4-amino-3-metilfenol em lugar de 5-fluoro-2 nitrotolueno e fenol na etapa A.

[0638] Etapa BN-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) e ácido 5-(2-metil-4-(piridin-2-

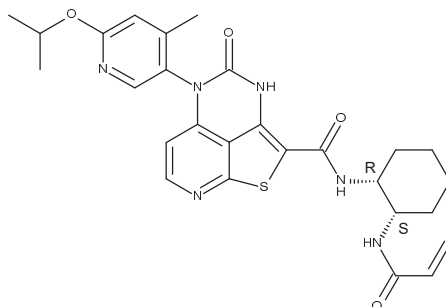
iloxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,92-7,81 (m, 1H), 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).

Exemplo 221: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



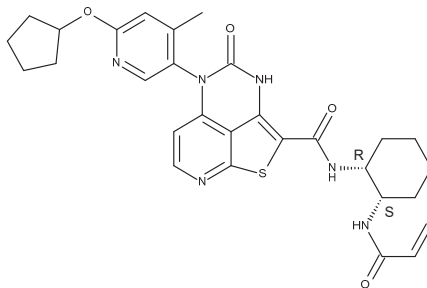
[0639] Separação quiral de (SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO_2 , 30% de MeOH) *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 183) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrada, 547,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 222: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0640] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 30) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; *m/z* encontrada, 535,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

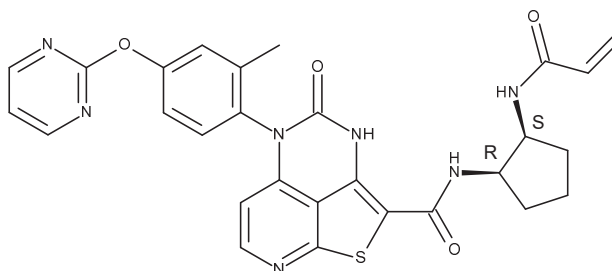
Exemplo 223: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0641] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

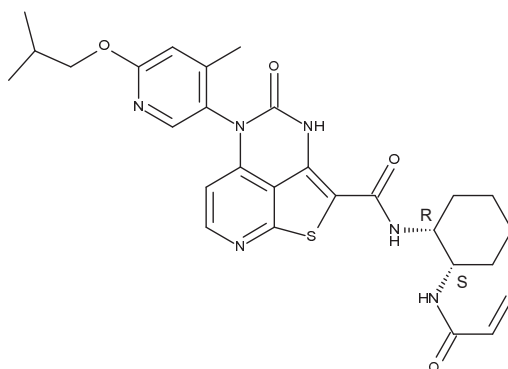
ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-ciclopentiloxi)-4-metil-piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 25) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₂N₆O₄S, 560,7; *m/z* encontrada, 561,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 224: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



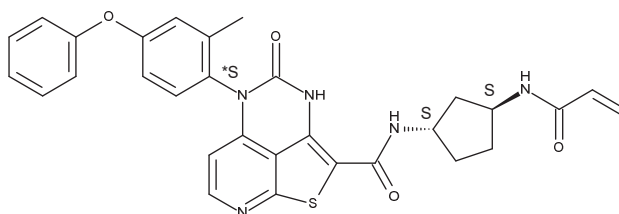
[0642] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) e ácido 5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 15), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 225: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclo-hexil)-5-(6-isobutoxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0643] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutoxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 33) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; *m/z* encontrada, 549,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

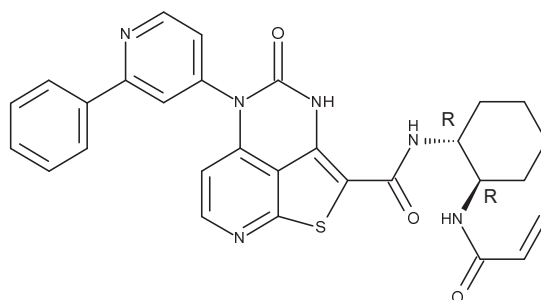
Exemplo 226: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0644] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hi-

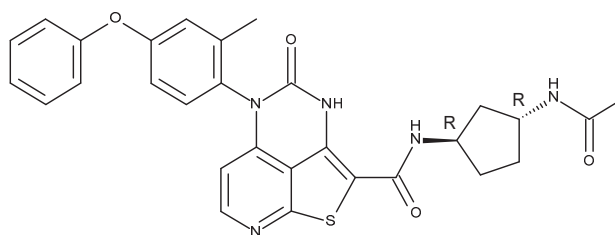
dro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,5 [M+H]⁺.

Exemplo 227: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0645] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; *m/z* encontrada, 539,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

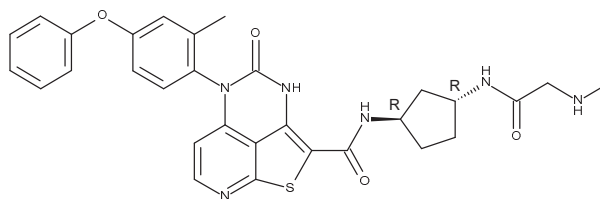
Exemplo 228: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilaminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0646] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

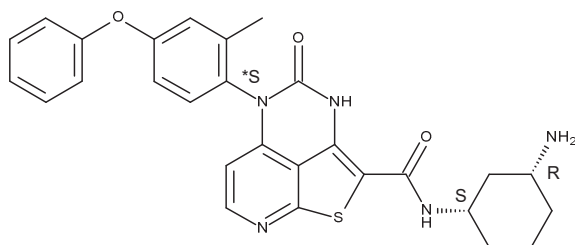
ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A e anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 229: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



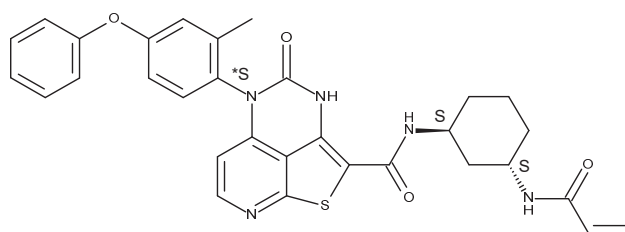
[0647] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 217, produto da etapa A) e ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* encontrada, 571,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 230: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxife-nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida.



[0648] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

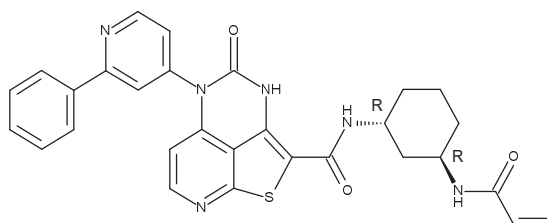
Exemplo 231: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrlamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0649] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapas A e B, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para

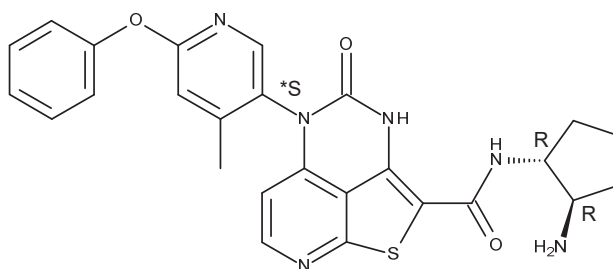
obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; *m/z* encontrada, 568,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 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).

Exemplo 232: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



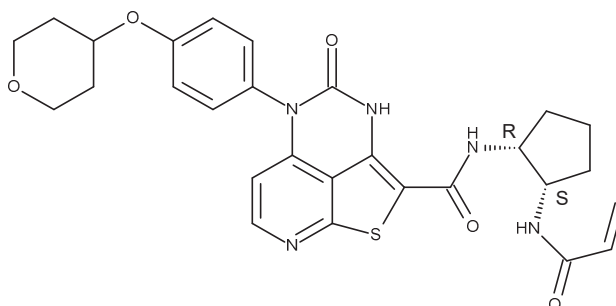
[0650] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; *m/z* encontrada, 539,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 233: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



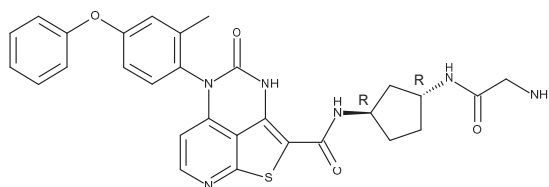
[0651] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1*R*,2*R*)-*trans*-N-Boc-1,2-ciclopentandiamina, na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; m/z encontrada, 501,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 234: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



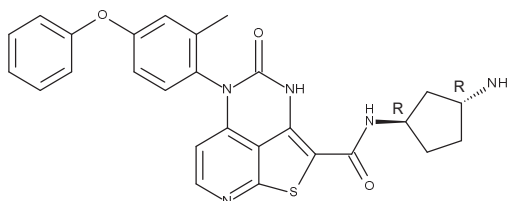
[0652] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 12) e N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) (sem desproteção com MeOH/HCl). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₉N₅O₅S, 547,6; m/z encontrada, 548,5 [M+H]⁺.

Exemplo 235: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0653] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 217, produto da etapa A) e ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

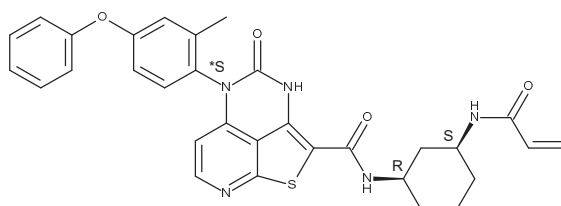
Exemplo 236: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0654] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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,

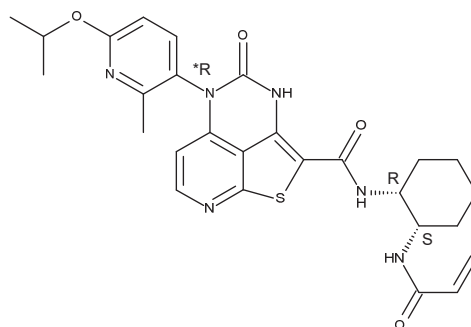
2H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 5,89-5,83 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H).

Exemplo 237: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

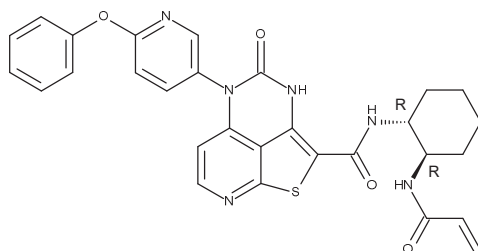


[0655] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e usando-se *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; *m/z* encontrada, 568,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 238: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

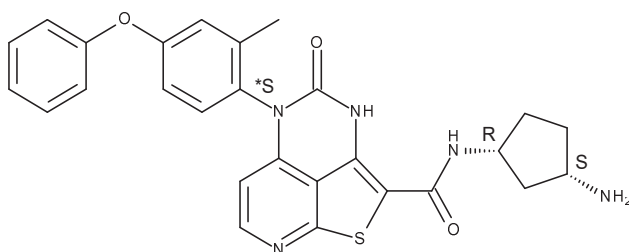


[0656] A purificação SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 211) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; m/z encontrada, 535,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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). Exemplo 239: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



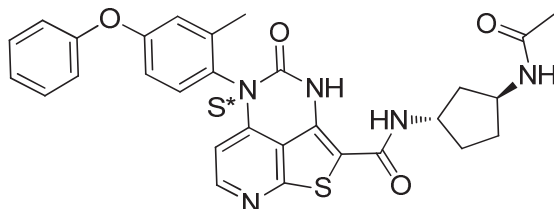
[0657] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 240: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0658] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

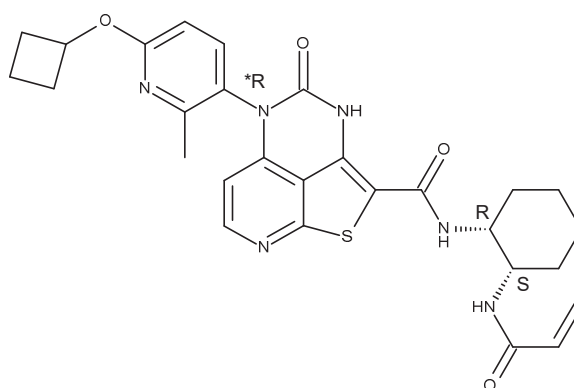
Exemplo 241: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0659] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na

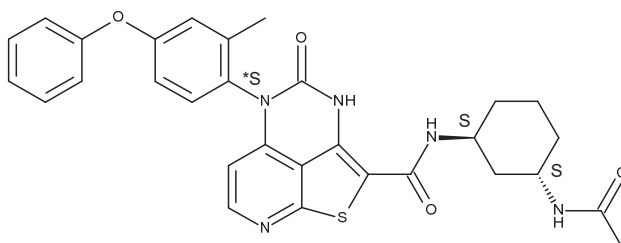
etapa A e anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 5,0$ 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).

Exemplo 242: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



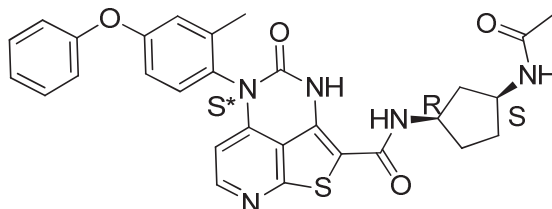
[0660] SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO_2 , 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 187) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrada, 547,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 243: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0661] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

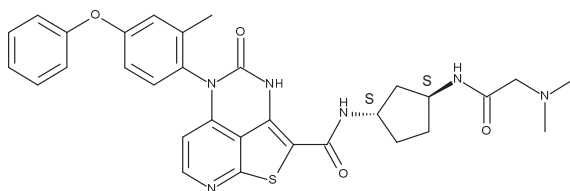
Exemplo 244: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0662] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na

etapa A e anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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), 4,41-4,24 (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).

Exemplo 245: N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

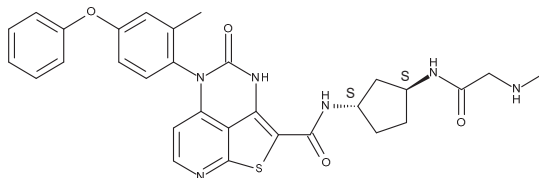


[0663] Etapa A. N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e N-[(1S,3S)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila.

[0664] Etapa B. N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se N-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e ácido 2-(dimetilamino)acético. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrada, 585,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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

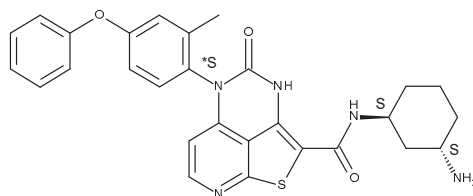
(m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,75-1,46 (m, 2H).

Exemplo 246: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0665] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se N-((1S,3S)-3-aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 245, produto da etapa A) e ácido 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]acético. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrada, 571,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

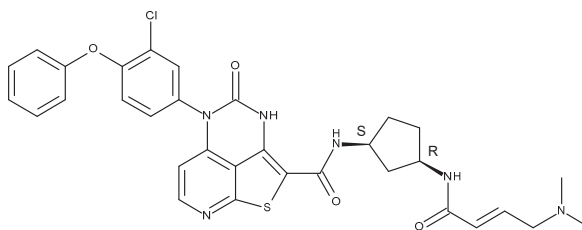
Exemplo 247: N-((1S,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0666] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o

atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila na etapa G (400 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 248: 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-((*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

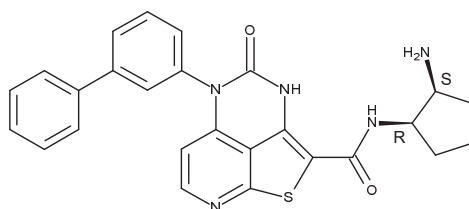


[0667] Etapa A. *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 137, produto da etapa A) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila.

[0668] Etapa B. 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-((*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico, sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₁ClN₆O₄S, 631,1; m/z encontrada, 631,2

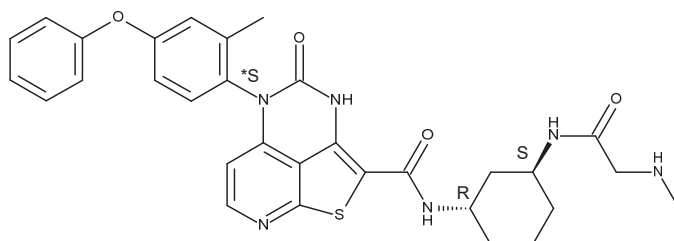
[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,18-8,12 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H).

Exemplo 249: 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1 *R*,2 *S*)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



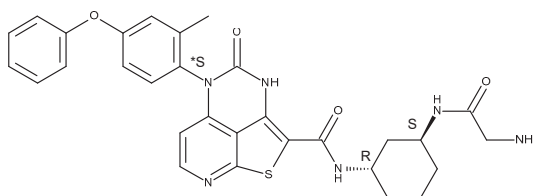
[0669] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 19) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₂S, 469,6; *m/z* encontrada, 470,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 250: 5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1*R*,3*S*)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0670] Etapa A. N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero ^{*}S) e N-[(1S,3R)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila.

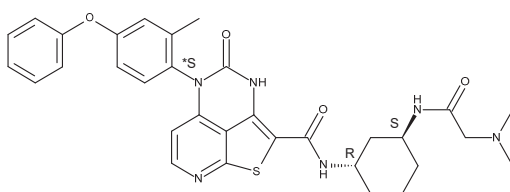
[0671] Etapa B. 5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se N-((1R,3S)-3-aminociclo-hexil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).
Exemplo 251: N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0672] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se N-((1R,3S)-3-aminociclo-hexil)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 250, produto da etapa A) e ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético. MS (ESI): massa calculada para

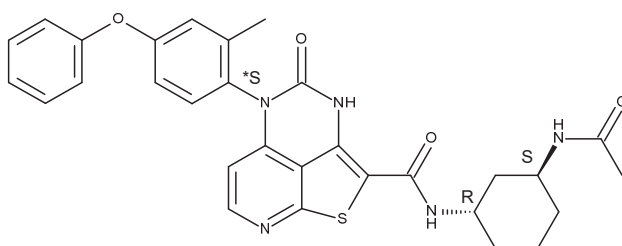
$C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrada, 571,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,38 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,52-1,13 (m, 4H).

Exemplo 252: *N*-((1*R*,3*S*)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0673] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 250, produto da etapa A) e ácido 2-(dimetilamino)acético. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z encontrada, 599,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

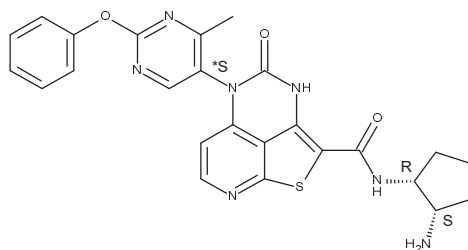
Exemplo 253: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0674] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

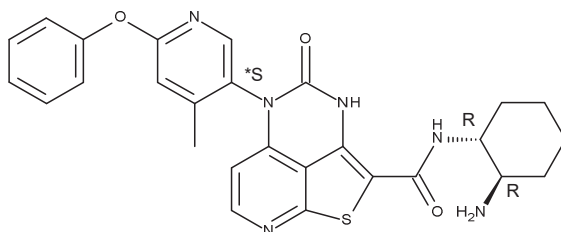
ao Exemplo 1, etapa B, usando-se N-((1R,3S)-3-aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 250, produto da etapa A) e anidrido acético. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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 (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).

Exemplo 254: N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



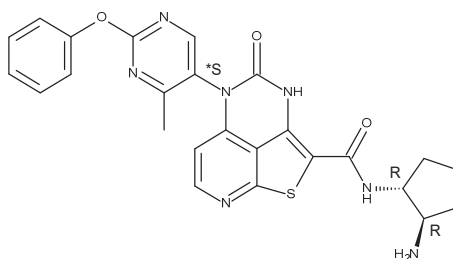
[0675] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 13, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,6; m/z encontrado, 502,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 255: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0676] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; *m/z* encontrada, 515,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

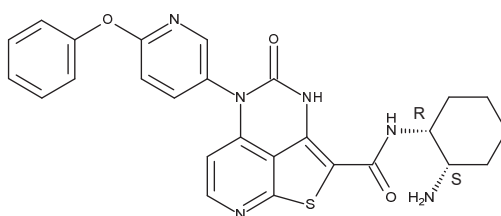
Exemplo 256: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0677] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila.

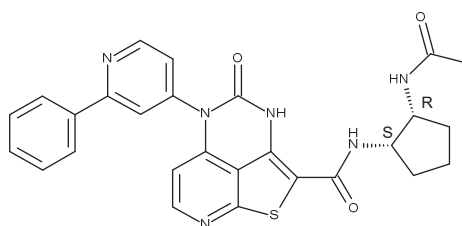
xílico (Intermediário 13, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₃N₇O₃S, 501,6; m/z encontrado, 502,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,55 – 8,45 (m, 1H), 8,24 – 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).

Exemplo 257: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0678] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila, e substituindo-se trietilamina por di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; m/z encontrada, 501,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

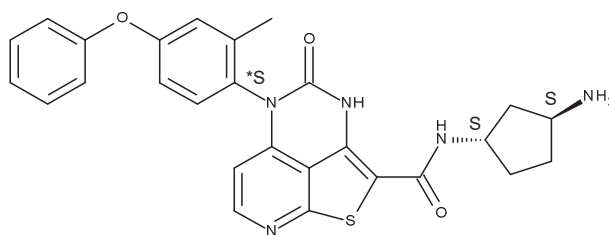
Exemplo 258: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0679] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

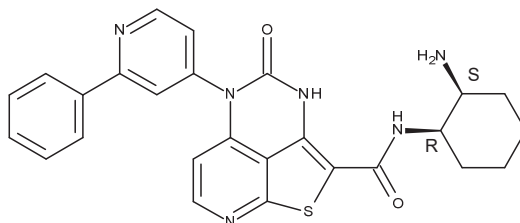
ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A, e anidrido acético e DMAP na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₆O₃S, 512,6; *m/z* encontrada, 513,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 259: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



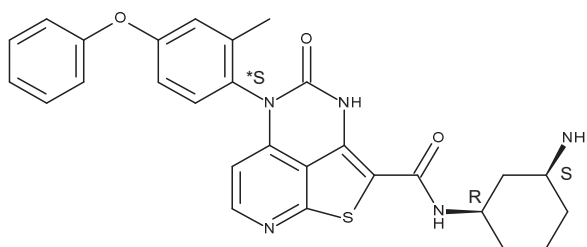
[0680] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 260: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0681] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₂S, 484,6; *m/z* encontrada, 485,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

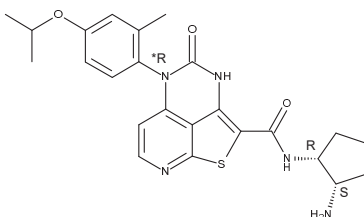
Exemplo 261: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0682] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,36-

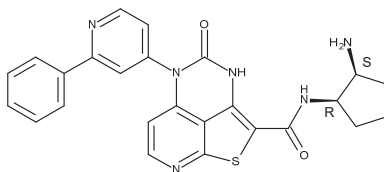
8,30 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,57-1,31 (m, 4H).

Exemplo 262: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0683] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₃S, 465,6; *m/z* encontrada, 466,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

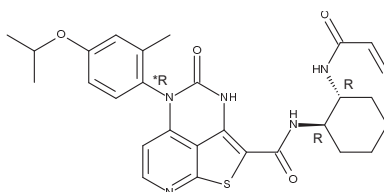
Exemplo 263: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0684] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário

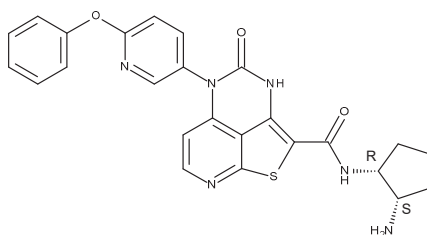
20) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; *m/z* encontrado, 471,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,07-7,96 (m, 2H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,55 – 7,36 (m, 4H), 6,11 (d, *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).

Exemplo 264: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



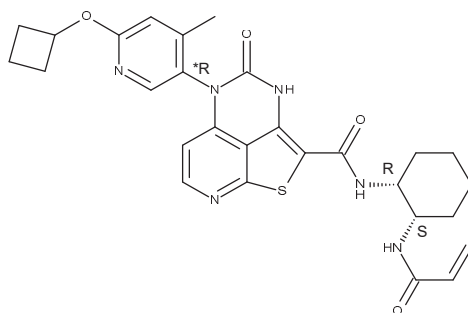
[0685] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; *m/z* encontrada, 534,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 265: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



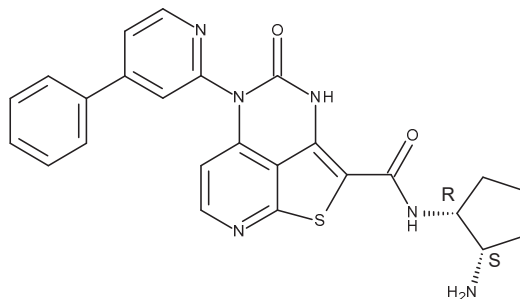
[0686] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; m/z encontrada, 486,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, Clorofórmio-*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).

Exemplo 266: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



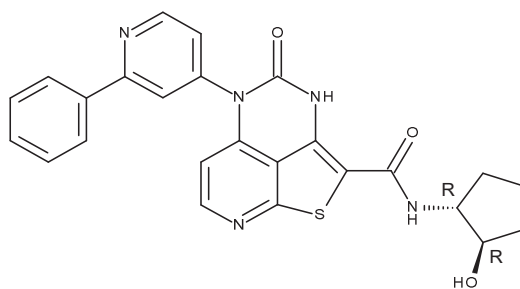
[0687] Separação quiral de (SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 183) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z encontrada, 547,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 267: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0688] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 21) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; *m/z* encontrado, 471,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

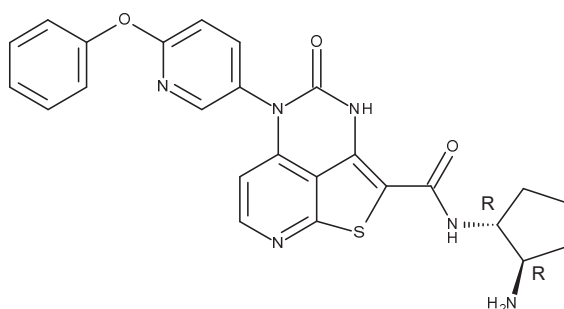
Exemplo 268: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0689] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido oxo-5-(2-fenoxipiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butila na etapa G (91 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₃S, 471,5; *m/z* encontrada, 472,1 [M+H]⁺. RMN

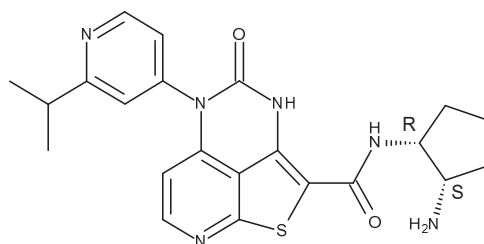
^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,90-8,79 (m, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 4H), 6,32-6,22 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H).

Exemplo 269: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0690] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 486,6; m/z encontrada, 487,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (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).

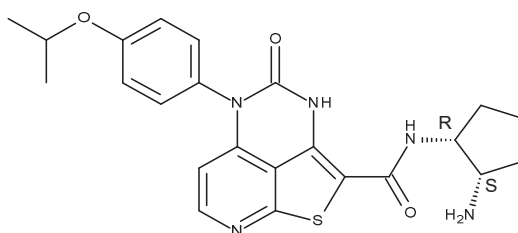
Exemplo 270: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0691] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-

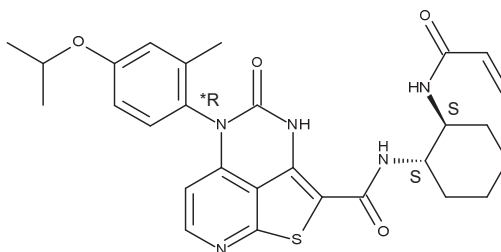
4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₄N₆O₂S, 436,5; *m/z* encontrada, 437,1 [M+H]⁺.

Exemplo 271: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0692] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₅N₅O₃S, 451,5; *m/z* encontrada, 452,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

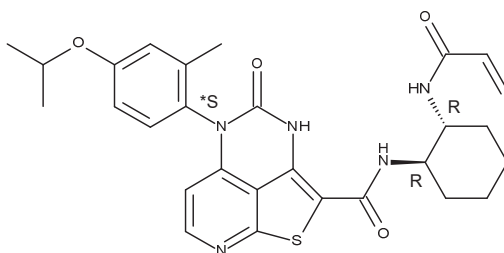
Exemplo 272: *N*-((1*S*,2*S*)-2-Acridamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0693] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário

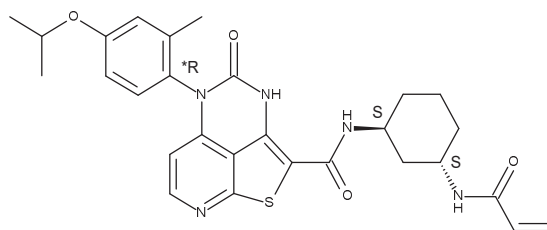
31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *R) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; *m/z* encontrada, 534,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 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).

Exemplo 273: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



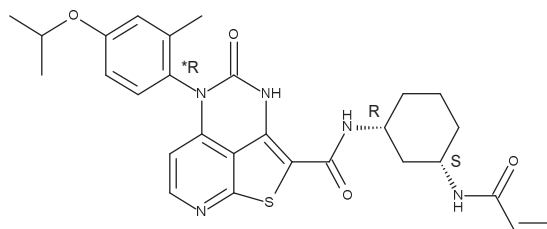
[0694] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; *m/z* encontrada, 534,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 6H).

Exemplo 274: *N*-((1*S,S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0695] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) e *N*-[(1*S,3R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; *m/z* encontrada, 534,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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), 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).

Exemplo 275: *N*-((1*R,3S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



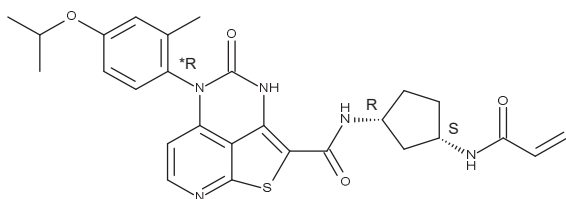
[0696] Etapa A: *N*-[(1*R,3S*)-3-(prop-2-enoilamino)ciclo-hexil]benziloilcarbonilamino)ciclopentil]carbamato de *terc*-butila. A uma solução de *N*-[(1*R,3S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila (200 mg, 0,798 mmol) em DCM (50 mL) adicionou-se trietilamina (0,403 g, 3,99

mmol), seguida da adição de cloreto de prop-2-enóila (0,0794 g, 0,877 mmol) em banho de gelo e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (155 mg, 72,4% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[0697] Etapa B. N-((1S,3R)-3 aminociclo-hexil)acrilamida. O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 5, etapa B.

[0698] Etapa C: N-((1R,3S)-3-Acridamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **R*) N-[(1S,3R)-3-minociclo-hexil]acrilamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₁N₅O₄S, 533,6; m/z encontrada, 534,7 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

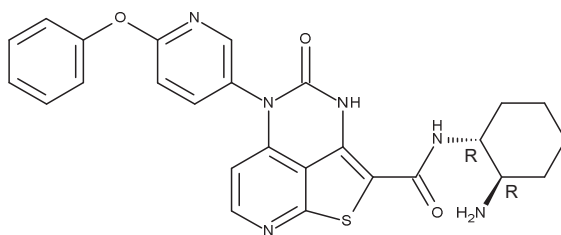
Exemplo 276: N-((1R,3S)-3-Acridamidociclopentil)-5-(**R*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0699] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-

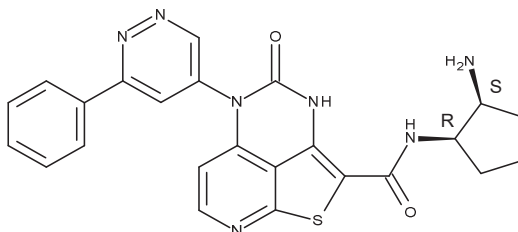
di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *R) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; *m/z* encontrada, 520,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 277: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



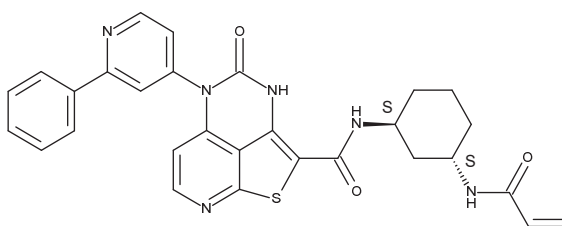
[0700] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; *m/z* encontrada, 501,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 278: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0701] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 203, produto da etapa B) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; m/z encontrado, 472,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e 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).

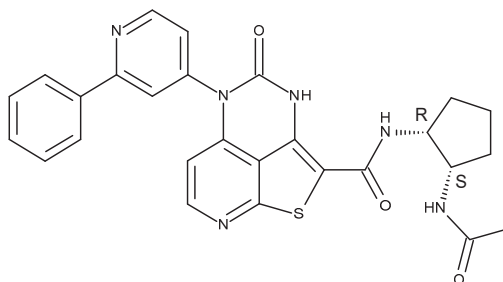
Exemplo 279: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0702] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; m/z encontrado, 539,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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),

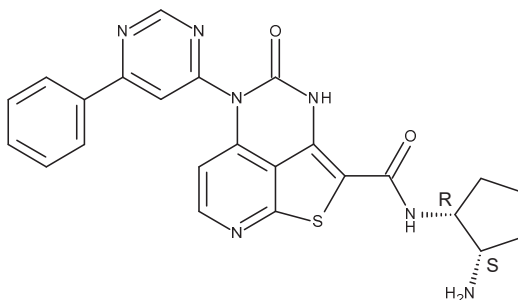
7,55-7,41 (m, 4H), 6,43-6,31 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,61-5,51 (m, 1H), 4,21-4,08 (m, 2H), 1,82-1,59 (m, 5H), 1,53-1,36 (m, 3H).

Exemplo 280: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0703] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A, e anidrido acético e cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_6O_3S$, 512,6; m/z encontrada, 513,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

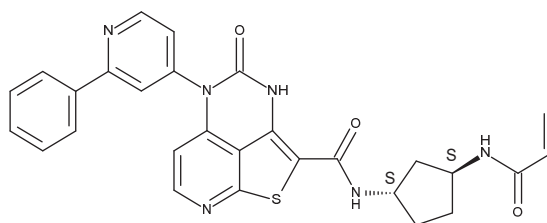
Exemplo 281: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0704] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-

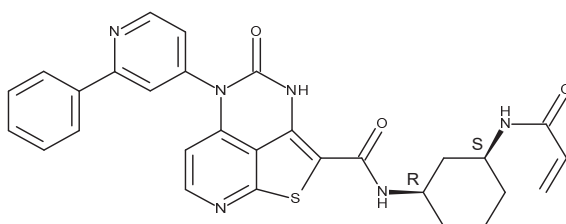
4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 23) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; *m/z* encontrado, 472,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,35-9,26 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 2H), 8,27-8,20 (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).

Exemplo 282: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0705] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila na etapa A, e anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

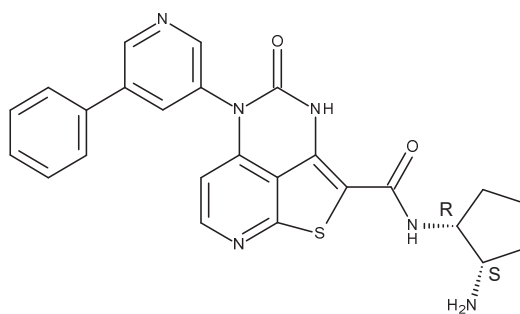
Exemplo 283: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0706] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

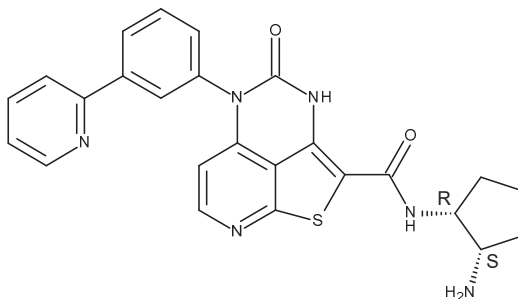
ao Exemplo 1, usando-se ácido 4-oxo-5-(2- fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; m/z encontrado, 539,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 284: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



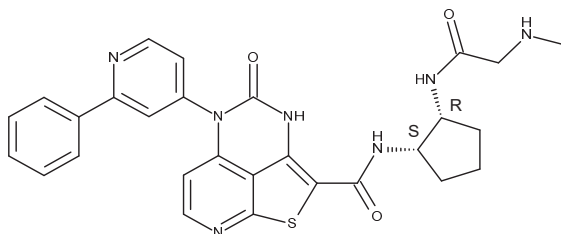
[0707] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 22) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; m/z encontrado, 471,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 285: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0708] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(3-piridin-2-il)fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 194, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; *m/z* encontrada, 471,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 286: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



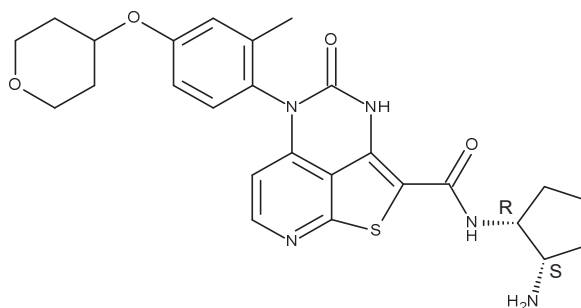
[0709] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e usando

N-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila.

[0710] Etapa B. *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]acético e HATU, sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₃S, 541,6; m/z encontrada, 542,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

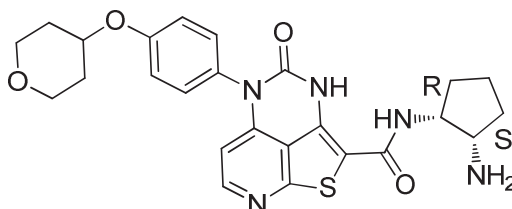
Exemplo 287: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0711] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 12) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₉N₅O₄S, 507,6; m/z encontrada, 508,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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-

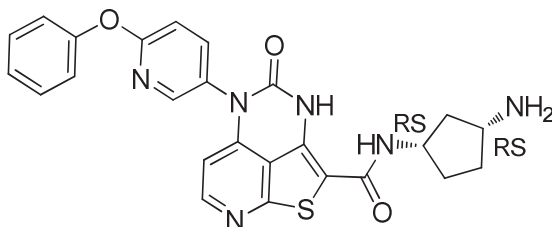
1,66 (m, 4H).

Exemplo 288: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0712] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 12) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₇N₅O₄S, 493,6; *m/z* encontrada, 494,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

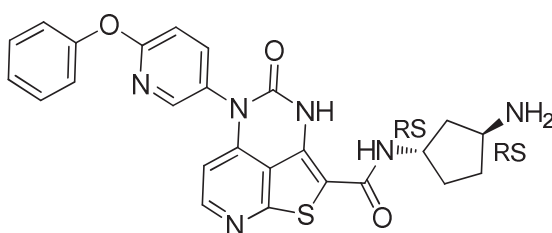
Exemplo 289: *cis* *N*-((1*R*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica.



[0713] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 10) e ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila racêmico. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; *m/z*

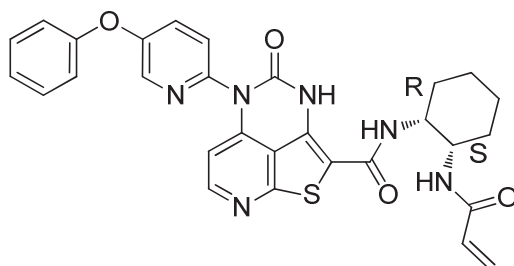
encontrada, 486,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (tt, J = 5,5, 2,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 4H).

Exemplo 290: trans *N*-((1*RS*,3*RS*)-3--Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmico.



[0714] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 104, etapas A e B, usando-se cloreto de 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 10) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila racêmico. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{22}N_6O_3S$, 486,6; m/z encontrada, 486,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 291: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



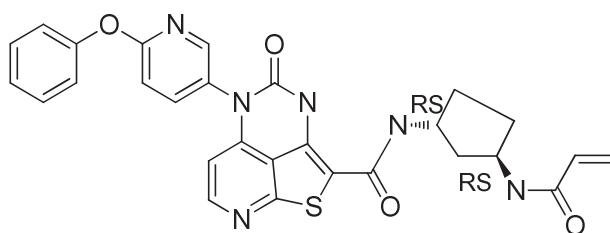
[0715] Etapa A. N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 26) e usando-se ((1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila.

[0716] Etapa B. N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se N-((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenanaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

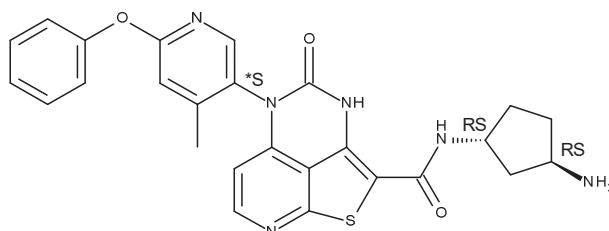
Exemplo 292: N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0717] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se trans N-((1RS,3RS)-3-aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmico (Exemplo 290). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD): 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),

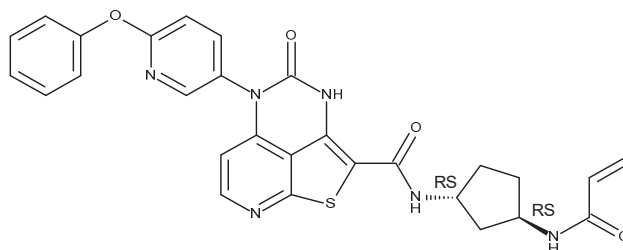
5,73 - 5,53 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 1,64 (m, 8H).

Exemplo 293: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0718] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A a B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamatato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; *m/z* encontrada, 500,9 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

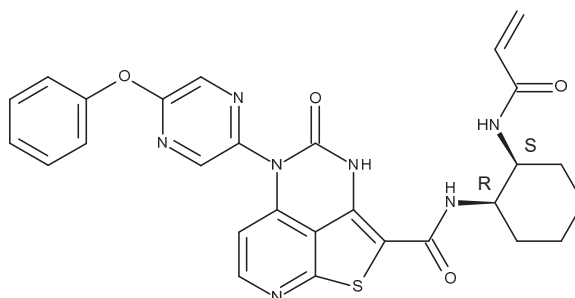
Exemplo 294: *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0719] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-4-

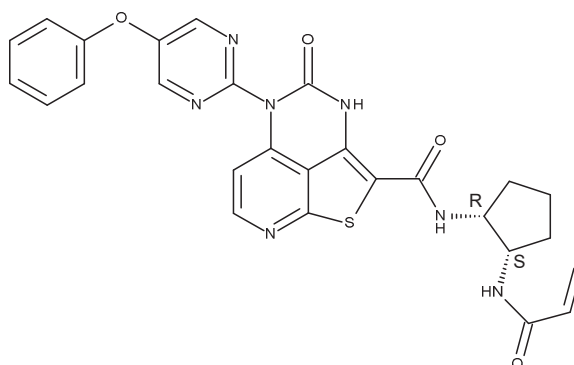
oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 290). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, $J = 68,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,65 – 7,02 (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).

Exemplo 295: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



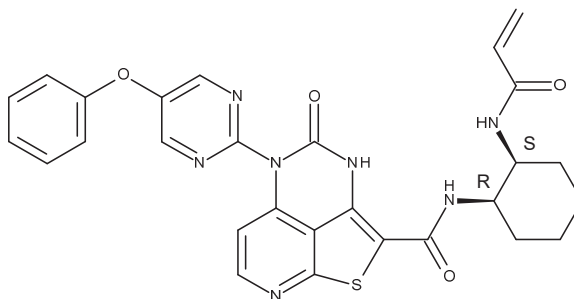
[0720] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 201, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 296: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0721] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 14) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36), (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

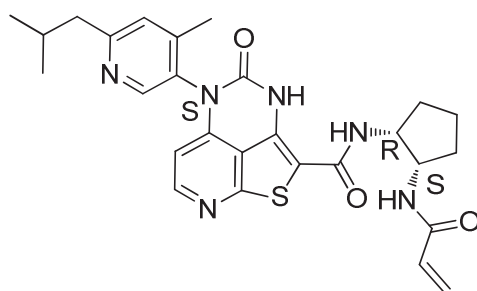
Exemplo 297: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0722] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 14) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário

40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 298: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

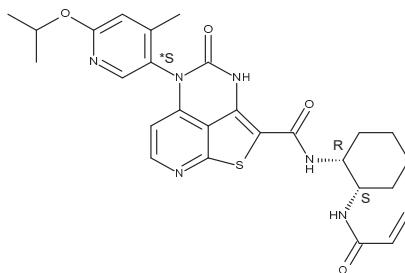


[0723] Etapa A: Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado tratando-se ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 18) com o MÉTODO DE SPERAÇÃO QUIRAL 2 para obter o atropisômero **S* como o sal de isopropilamina. Procedimento de remoção do sal: O sal de isopropilamina de ácido 5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (73 g, 165 mmol) foi dissolvido em MeOH (438 mL) e H_2O (219 mL). LiOH- H_2O (34,7 g, 826 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi concentrada para remover metade do volume original, a solução foi resfriada até 0°C, e o pH foi ajustado para 4 a 5 adicionando-se lentamente HCl 1N. O precipitado resultante foi filtrado e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (56,1 g, 88%) como um sólido amarelo.

[0724] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-isobu-

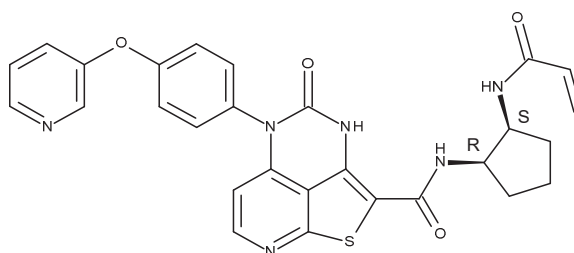
til-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco redondo de fundo foram adicionados ácido 5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (1,0 g, 2,62 mmol), HATU (1,29 g, 3,40 mmol), TEA (0,397 g, 3,93 mmol) e DMF (10 mL). A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e, então, adicionada a uma solução agitada de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (Intermediário 36, 0,53 g, 3,44 mmol) e TEA (0,529 mg, 5,24 mmol) em DMF (4 mL) e a mistura foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura de reação foi tratada com água (50 mL), o precipitado foi isolado por filtração e secado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por FCC (SiO₂, eluição com uma mistura 3:100 de MeOH-DCM) para fornecer o composto do título (0,81 g, 58%) como um sólido branco. A configuração stereoquímica absoluta do composto do título foi confirmada através de análise de raios X de cristal único. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; *m/z* encontrada, 519,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 299: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0725] A purificação com SFC quiral de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 222) forneceu o composto do título (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; m/z encontrada, 535,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 300: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(^{*}*S*)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



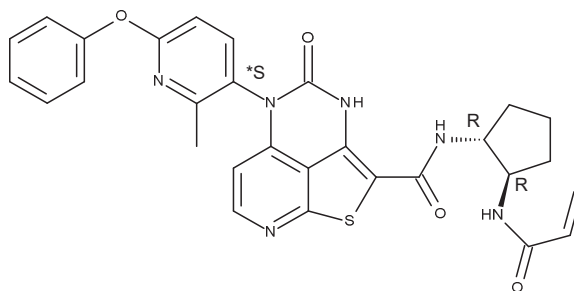
[0726] Etapa A. 3-(4-Nitrofenoxi)piridina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se 1-fluoro-4-nitrobenzeno e piridin-3-ol.

[0727] Etapa B. Ácido 4-oxo-5-(4-piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas B e C, usando-se 3-(4-nitrofenoxi)piridina.

[0728] Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(4-piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e

N-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; *m/z* encontrada, 541,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 301: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

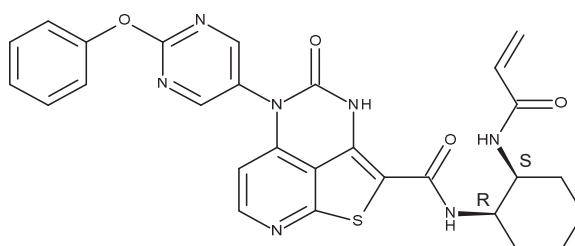


[0729] Etapa A. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila e substituindo-se trietilamina por di-isopropiletilamina.

[0730] Etapa B. *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenanaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para

$C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 302: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



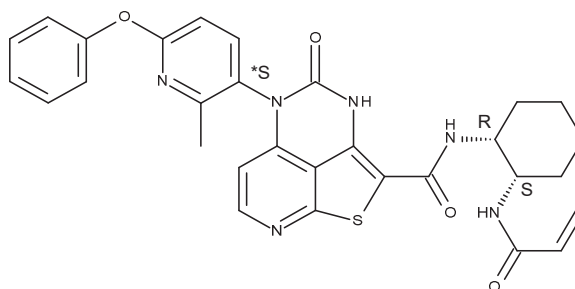
[0731] Etapa A. 5-Nitro-2-fenoxipirimidina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 24, etapa A usando-se 2-cloro-5-nitropirimidina e fenol, e substituindo-se Cs_2CO_3 por TEA ou DIEA.

[0732] Etapa B. Ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 16, etapas B e C, usando-se 5-nitro-2-fenoxipirimidina na etapa B.

[0733] Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40) e ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

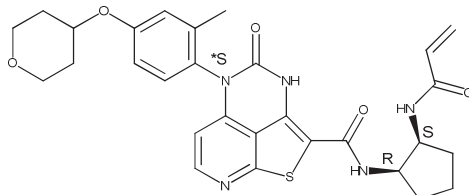
Exemplo 303: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0734] Etapa A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina.

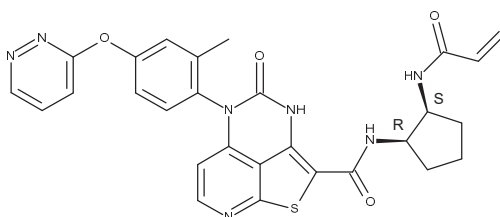
[0735] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 304: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0736] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 12) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila, e substituindo-se trietilamina por di-isopropietilamina na etapa A. A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRAL-CEL OD-H 5 µm, de 250 x 20 mm, fase móvel: 65% de CO₂, 35% de MeOH) produziu o composto do título e *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 347). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₅S, 561,7; *m/z* encontrada, 562,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 305: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

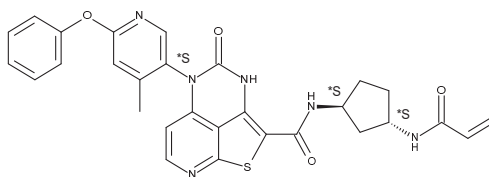


[0737] Etapa B. Ácido 5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-

di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 3,6-dicloropiridazina, 3-metil-4-nitrofenol na etapa A (sem Cu).

[0738] Etapa BN-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

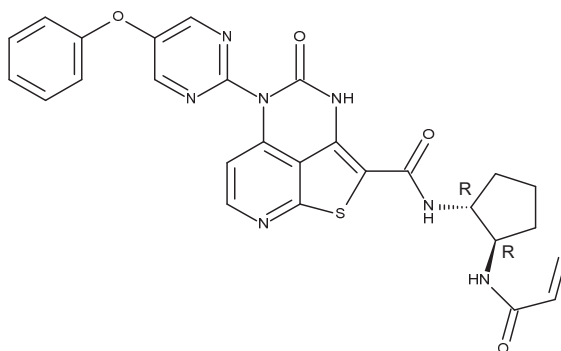
Exemplo 306: *N*-((1**S*,3**S*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0739] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa C, usando-se *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 293); a purificação foi realizada com o uso de SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de *i*PrOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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),

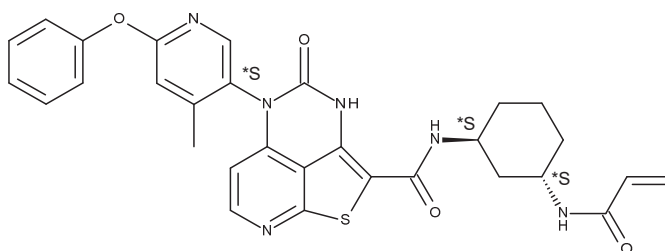
6,29 (dd, $J = 16,9, 1,5$ Hz, 1H), 6,14 – 6,01 (m, 2H), 5,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,52 (dh, $J = 10,3, 7,2$ Hz, 2H), 2,39 – 2,18 (m, 4H), 2,03 (qdd, $J = 13,9, 7,9, 6,6$ Hz, 2H), 1,69 – 1,46 (m, 2H), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).

Exemplo 307: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0740] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 14) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 46), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

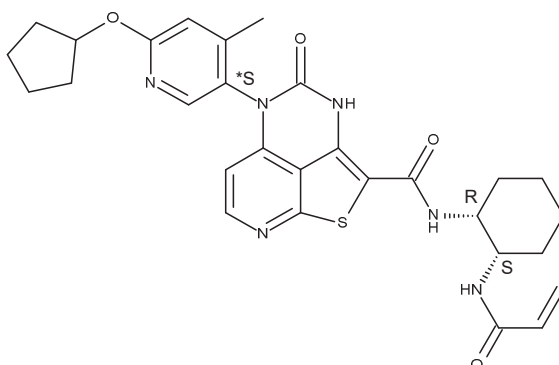
Exemplo 308: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0741] Etapa A. N-((1RS,3RS)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e N-[(1R,3R)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila.

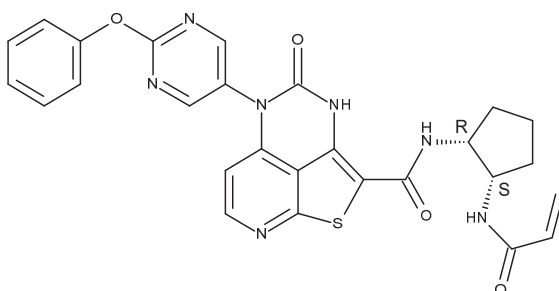
[0742] Etapa B. N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa C, usando-se N-((1RS,3RS)-3-aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenanaftileno-2-carboxamida; a purificação com SFC quiral produziu o composto do título e N-((1*R,3*R)-3-acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 332) (fase estacionária: CHIRALPAK AD-H 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de *i*PrOH) (387 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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 (dq, *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).

Exemplo 309: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



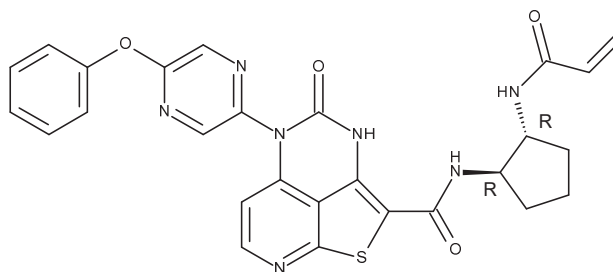
[0743] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 25, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e usando-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-amino-ciclo-hexil)prop-2-enamida (Intermediário 40). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₂N₆O₄S, 560,7; *m/z* encontrada, 561,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,83 (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* = 5,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 5,44 – 5,37 (m, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 8H), 1,74 – 1,63 (m, 4H), 1,60 – 1,48 (m, 2H).

Exemplo 310: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



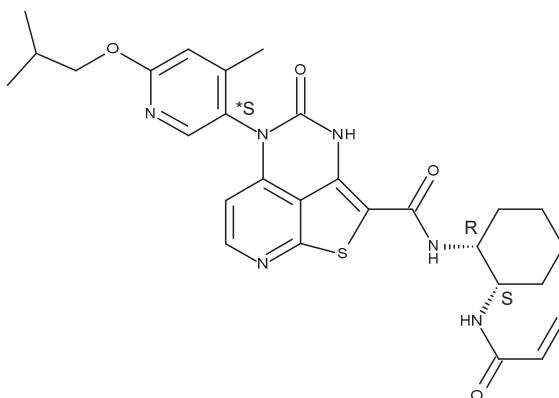
[0744] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) e ácido *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40) e ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 302, produto da etapa B) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD): δ 8,70 (s, 2H), 8,33-8,29 (m, 1H), 7,90-7,64 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 6,34-6,29 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,56-5,49 (m, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 1,99-1,63 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 3H), 1,58-1,45 (m, 1H).

Exemplo 311: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



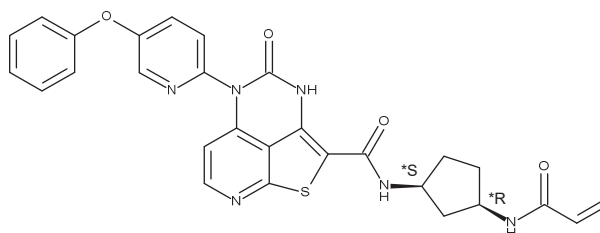
[0745] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A e ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 201, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 46) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 312: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-(isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0746] SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 225) produziu o composto do título e *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 352). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₂N₆O₄S, 548,7; *m/z* encontrada, 549,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

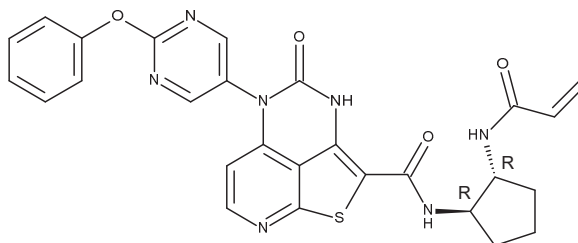
Exemplo 313: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0747] O composto do título foi isolado por SFC quiral a partir do

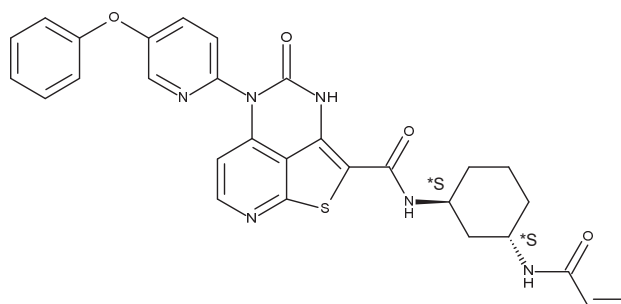
Exemplo 214. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,53 - 8,26 (m, 2H), 7,59 - 7,33 (m, 5H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 6,44 - 6,34 (m, 1H), 6,26 - 6,20 (m, 1H), 6,10 (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).

Exemplo 314: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



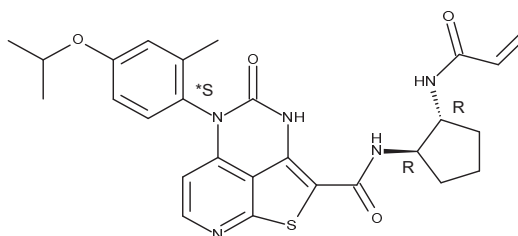
[0748] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 46) em lugar de *N*-[(1*S*,4*R*)-4-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (Intermediário 40) e ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 302, produto da etapa B) (sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 315: *N*-((1**S*,3**S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0749] A purificação SFC quiral de *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 216), (fase estacionária: Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de *i*PrOH) produziu o composto do título e *N*-((1**R*,3**R*)-3-acrilamidociclohexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 344). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

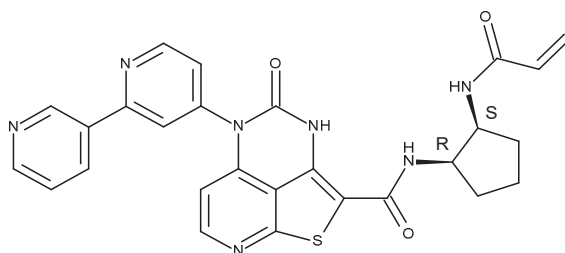
Exemplo 316: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0750] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para

obter o atropisômero *S) e *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)prop-2-enamida (Intermediário 46), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; *m/z* encontrada, 520,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 317: 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1 *R*,2 *S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

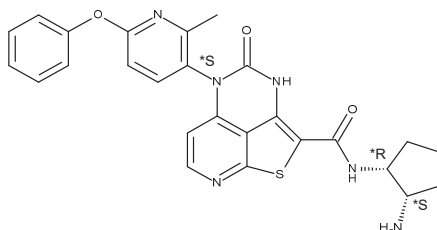


[0751] Etapa A. Ácido 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 19, método A, usando-se ácido piridin-3-ilborônico e 2-cloropiridin-4-amina, e substituindo-se Pd(OAc)₂, por PdCl₂(PPh₃)₂ na etapa A.

[0752] Etapa B. 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1 *R*,2 *S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([2,3'-bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; *m/z* encontrada, 526,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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-

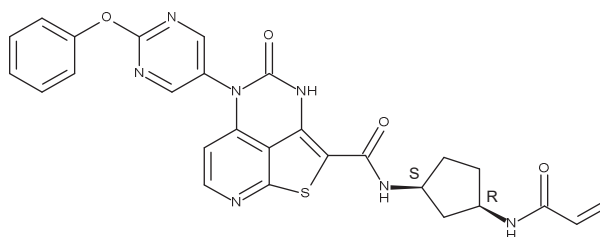
6,16 (m, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 4,46-4,35 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H).

Exemplo 318: *N*-((1^{*}*R*,2^{*}*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(^{*}*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0753] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero ^{*}*S*) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; *m/z* encontrada, 501,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

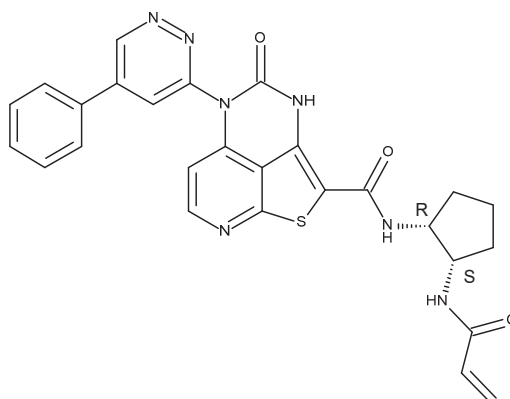
Exemplo 319: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0754] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao exemplo 337, usando-se *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato

de *tert*-butila e ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 302, produto da etapa B). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 320: N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0755] Etapa A: 3-Cloro-5-fenilpiridazina. Uma solução de 3,5-dicloropiridazina (2,00 g, 13,4 mmol), ácido fenilborônico (1,64 g, 13,4 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,301 g, 1,34 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (1,906 g, 2,685 mmol), KF (1,947 g, 33,56 mmol), dioxano (50 mL), e água (12 mL) foi agitada sob refluxo durante 15 horas sob N_2 . A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 anidro, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (1,53 g, 59,8% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{10}H_7ClN_2$, 190,63; m/z encontrada, 190,0 $[M+H]^+$.

[0756] Etapa B: (5-Fenilpiridazin-3-il)carbamato de *tert*-butila. Uma mistura de 3-cloro-5-fenil-piridazina (1,53 g, 8,03 mmol), carbamato de *tert*-butila (1,88 g, 16,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,592 g, 0,803 mmol), Xphos (0,928 g, 1,61 mmol), e Cs_2CO_3 (6,54 g, 20,1 mmol) em dioxano (30 mL) foi agitada a 100°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi particionado entre EtOAc e água, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada com Na_2SO_4 , e

concentrada até a secura. A mistura de reação foi filtrada e purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (0,96 g, 44% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{15}H_7N_3O_2$, 271,31; m/z encontrada, 272,0 $[M+H]^+$.

[0757] Etapa C: 3-Amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)(5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando-se condições análogas às descritas no Intermediário 1, etapas C e D, e usando-se (5-fenilpiridazin-3-il)carbamato de *tert*-butila e Cs_2CO_3 em lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K_2CO_3 na etapa C (1,05 g). MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_4S$, 477,54; m/z encontrada, 478,3 $[M+H]^+$.

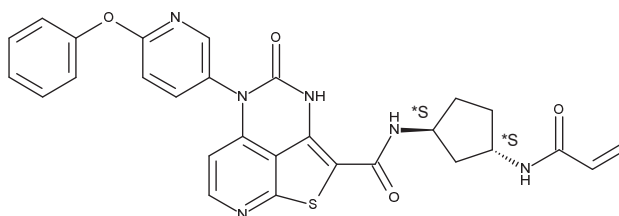
[0758] Etapa D: 3-Amino-4-((5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila. Uma solução de 3-amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)(5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (1,05 g, 2,20 mmol) em TFA (4 mL) e DCM (12 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (0,79 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{15}N_5O_2S$, 377,42; m/z encontrada, 378,3 $[M+H]^+$.

[0759] Etapa E. Ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas E e F, usando-se 3-amino-4-((5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila.

[0760] Etapa F *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-

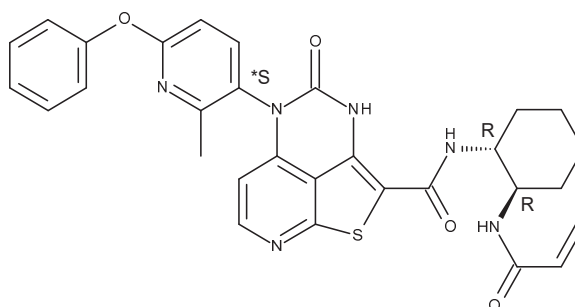
aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrada, 526,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,27 (s, 1H), 9,86-9,83 (m, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,82-7,77 (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).

Exemplo 321: *N*-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0761] O composto do título foi purificado a partir de *N*-((1*RS*,2*RS*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 292) SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO_2 , 50% de *i*PrOH) produziu o composto do título e *N*-((1*S,3*S)-3-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 334). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 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).

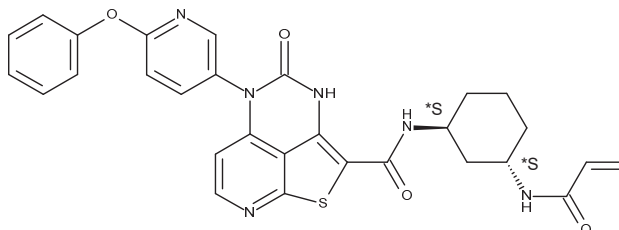
Exemplo 322: N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0762] Etapla A. N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e N-[(1R,2R)-2-aminociclo-hexil]carbomato de *tert*-butila e substituindo-se trietilamina por di-isopropiletilamina.

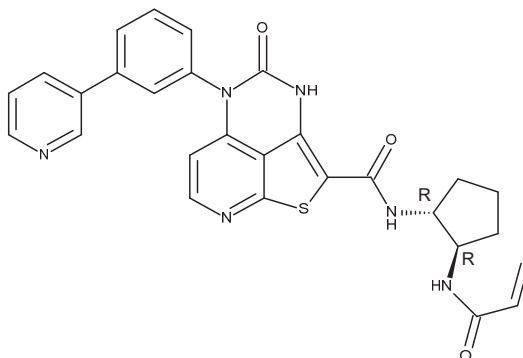
[0763] Etapla B. N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se N-((1R,2R)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenanaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z encontrada, 569,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 323: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



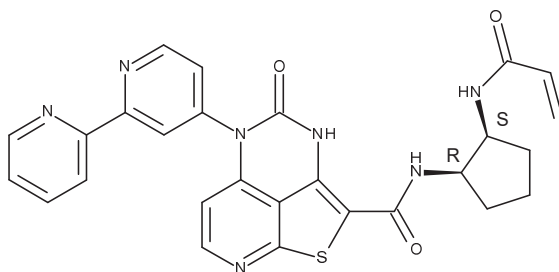
[0764] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 28) e [(1*R*,3*R*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila *racêmico* na etapa A. A purificação SFC quiral de *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida *racêmica* (fase estacionária: Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de iPrOH) produziu o composto do título e *N*-((1**R*,3**R*)-3-acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 331). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 324: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0765] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 202, produto da etapa A) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 46) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 325: 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

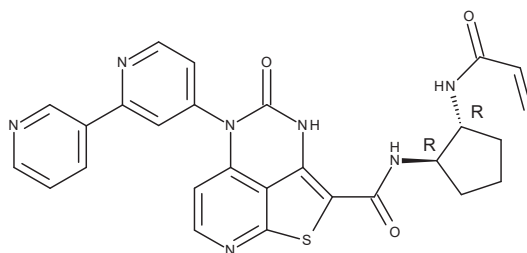


[0766] Etapa A. 4-Nitro-2,2'-bipiridina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 20, etapa A, usando-se 2-(trimetilestanil)piridina e 2-cloro-4-nitropiridina, sem base, e DMF como o solvente.

[0767] Etapa B. Ácido 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas B e C, usando-se 4-nitro-2,2-bipiridina na etapa B.

[0768] Etapa C. 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1 *R*,2 *S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2,2-piridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; *m/z* encontrada, 526,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

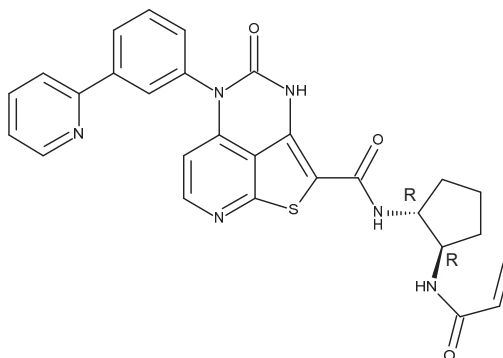
Exemplo 326: 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1 *R*,2 *S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0769] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([2,3'-bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 317, produto da etapa A) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 46) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; *m/z* encontrada, 526,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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,

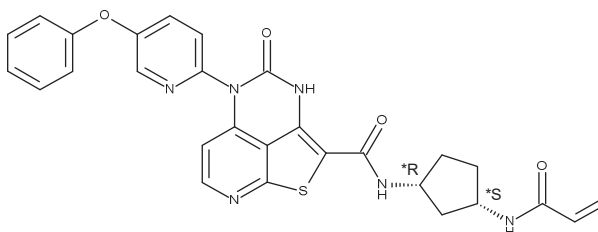
1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 6,22-6,16 (m, 2H), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,60-1,51 (m, 1H).

Exemplo 327: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



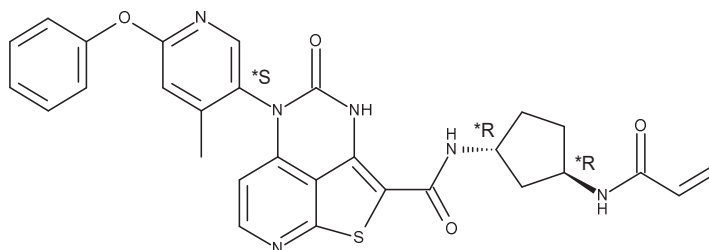
[0770] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 194, produto da etapa A) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 46) em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 328: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



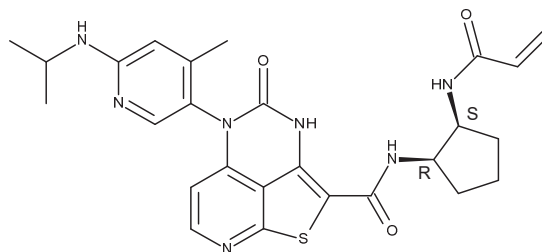
[0771] O composto do título foi isolado por SFC quiral a partir do Exemplo 214. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,53 (s, 1H), 8,50 - 8,21 (m, 2H), 7,56 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 2H), 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).

Exemplo 329: *N*-((1^{*R*},3^{*R*})-3-Acrlamidociclopentil)-5-(^{*S*})-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0772] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa C, usando-se *N*-((1*RS*,3*RS*)-3-aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 293); a purificação foi realizada com o uso de SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak IA, 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO_2 , 50% de *i*PrOH). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 330: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0773] Etapa A. Isopropil(4-metil-5-nitropiridin-2-il)carbamato de terc-btula. Uma solução de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (2,5 g, 14,5 mmol) e propan-2-amina (10 mL) foi agitada sob refluxo de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. THF (50 mL), DMAP (178 mg, 1,4 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (3,47 g, 15,9 mmol) foram adicionados à mistura bruta e a reação foi agitada sob refluxo de um dia para o outro. A purificação através de FCC forneceu o composto do título.

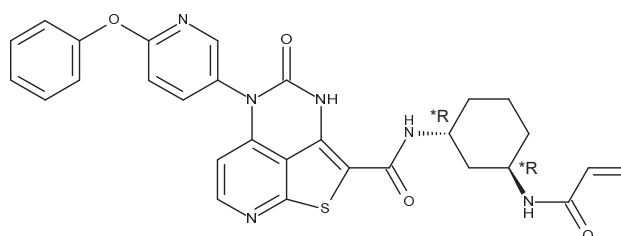
[0774] Etapa B. (5-Amino-4-metilpiridin-2-il)(isopropil) carbamato de terc-butila. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 16, etapa A, usando-se isopropil(4-metil-5-nitropiridin-2-il)carbamato de terc-butila.

[0775] Etapa C. Ácido 5-(6-isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 2-cloro-4-iodonicotinonitrila e (5-anino-4-metilpiridin-2-il)(isopropil)carbamato de terc-butila na etapa C.

[0776] Etapa D. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

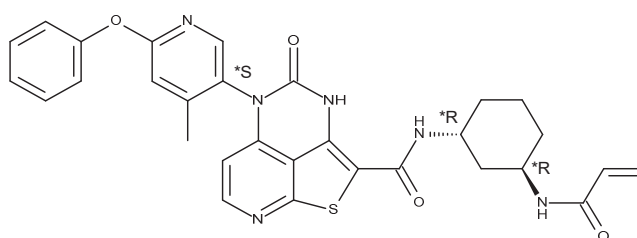
tileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 36) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₉N₇O₃S, 519,6; *m/z* encontrado, 520,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35-8,24 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33-6,12 (m, 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).

Exemplo 331: *N*-((1 **R*,3 **R*)-3-Acridamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0777] O composto do título foi isolado por SFC quiral a partir do Exemplo 323. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

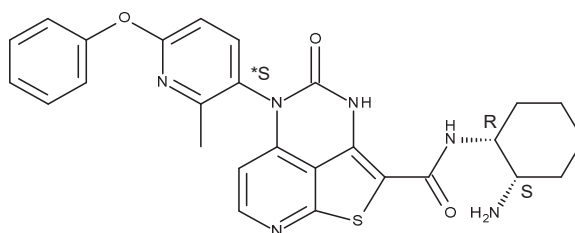
Exemplo 332: *N*-((1 **R*,3 **R*)-3-Acridamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0778] O composto do título foi isolado por SFC quiral a partir do

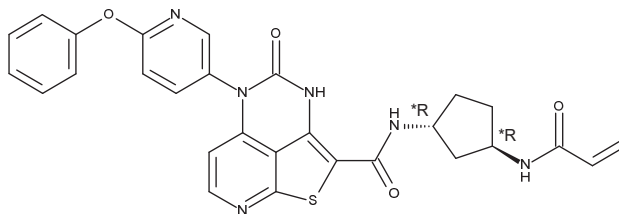
Exemplo 308. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrada, 569,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,42 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 6,98 – 6,93 (m, 1H), 6,30 (dd, $J = 17,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,17 – 6,02 (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).

Exemplo 333: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



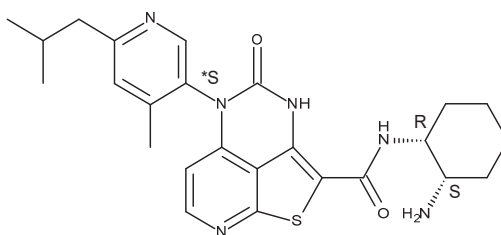
[0779] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila e substituindo-se trietilamina por di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrada, 515,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 334: *N*-((1^{*R},3^{*R})-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0780] Isolado da purificação quiral a partir do Exemplo 321. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

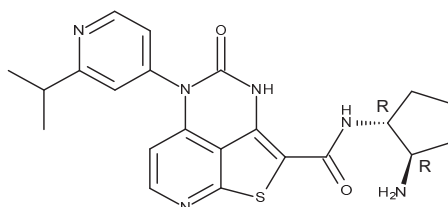
Exemplo 335: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(^{*S})-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0781] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 18, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero ^{*S}) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{30}N_6O_2S$, 478,6; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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),

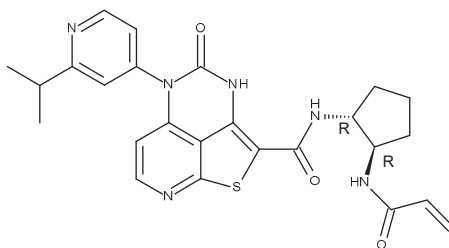
2,74 – 2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,87 – 1,75 (m, 3H), 1,55 – 1,49 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 2H), 0,98 (dd, $J = 6,6, 2,4$ Hz, 6H).

Exemplo 336: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0782] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_2S$, 436,5; m/z encontrada, 437,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

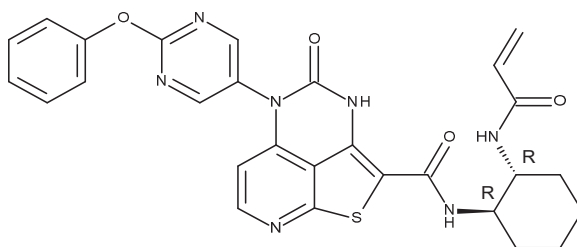
Exemplo 337: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0783] A uma solução resfriada (0°C) de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 336, 270 mg, 0,62 mmol) e DI-PEA (0,08 mL, 0,74 mmol) em DCM (5 mL) adicionou-se prop-2-enoato de prop-2-enoíla (0,08 mL, 0,74 mmol). A mistura de reação foi agitada

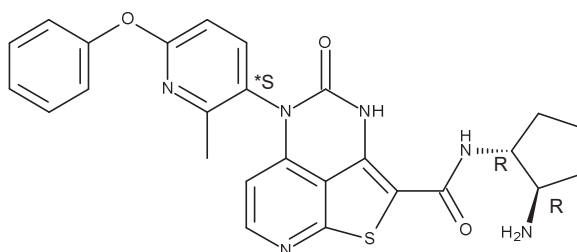
durante 5 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura bruta foi purificada (FCC, SiO₂, MeOH/H₂O) para produzir o composto do título (160 mg, 52%). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₆N₆O₃S, 490,6; m/z encontrada, 491,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,73-8,64 (m, 1H), 8,36-8,25 (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).

Exemplo 338: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



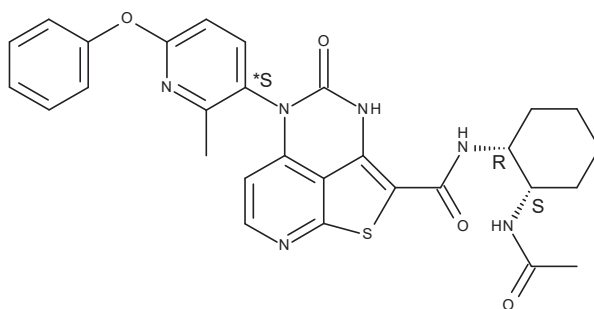
[0784] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila e ácido 4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 302, produto da etapa B). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 339: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0785] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; *m/z* encontrada, 501,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 340: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

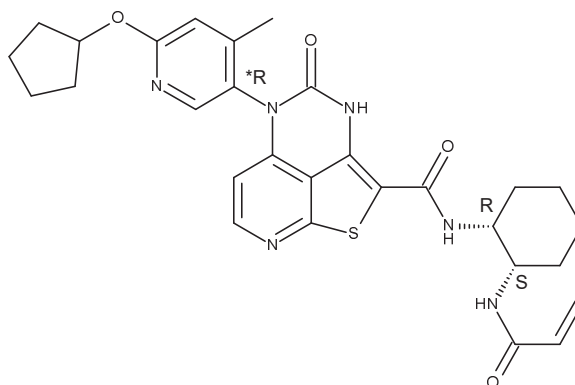


[0786] Etapa A. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina na etapa A.

[0787] Etapa B. *N*-[(1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclo-hexil]-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa B, usando-se anidrido acético. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

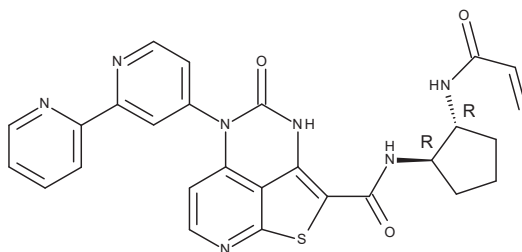
Exemplo 341: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclo-hexil]-5-(**R*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0788] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 25, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUI-

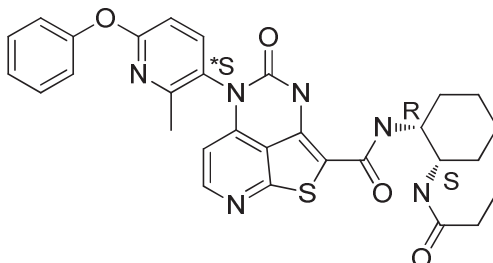
RAL 1 para obter o atropisômero *R) e *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)prop-2-enamida (Intermediário 40). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{32}N_6O_4S$, 560,7; *m/z* encontrada, 561,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,42 (dd, $J = 17,0, 10,1$ 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).

Exemplo 342: 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



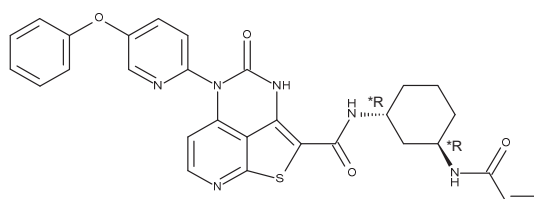
[0789] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([2,2'-bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 325, produto da etapa B) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]prop-2-enamida (Intermediário 46) (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; *m/z* encontrada, 526,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 343: 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0790] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N-((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida* (Exemplo 333), propanoato de propanoíla, e substituindo trietilamina por di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrada, 571,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

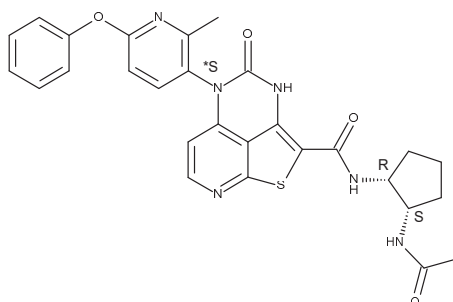
Exemplo 344: *N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.*



[0791] A purificação SFC quiral de *N-((1RS,3RS)-3-acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida* (Exemplo 216), (fase estacionária: Chiralpak IA, 5 μm , 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO_2 , 50% *i*PrOH) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,45 (s, 1H), 8,46 - 8,26 (m, 2H), 7,59 - 7,38 (m, 4H), 7,26 -

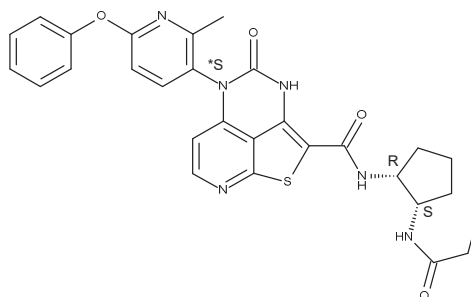
7,09 (m, 3H), 6,40 - 6,01 (m, 4H), 5,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,71 - 5,56 (m, 1H), 4,43 - 4,13 (m, 2H), 2,35 - 1,77 (m, 6H), 1,63 - 1,44 (m, 1H), 1,29 - 1,16 (m, 1H).

Exemplo 345: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0792] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 318) e substituindo-se cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina por anidrido acético e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrada, 543,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 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).

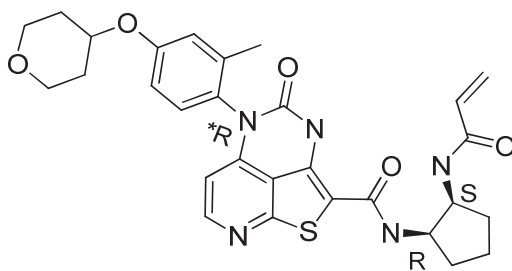
Exemplo 346: 5-(*S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*S*)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0793] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1^{*R},2^{*S})-2-aminociclopentil)-5-(^{*S})-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 318) e substituindo-se cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina por propanoato de propanoíla e di-isopropil-etilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

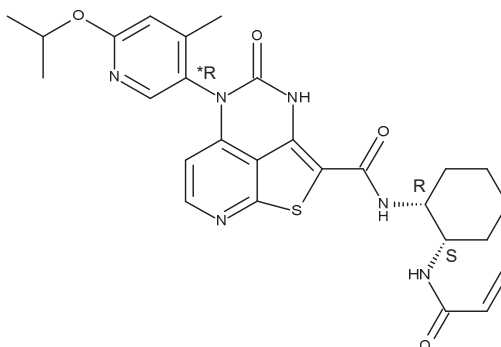
Exemplo 347: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(^{*R})-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0794] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 12) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamatato de *tert*-butila, e substituindo-se trietilamina por di-isopropietilamina na etapa A. A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRAL-CEL OD-H 5 µm, de 250 x 20 mm, fase móvel: 65% de CO₂, 35% de MeOH) forneceu o composto do título e *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(^{*S})-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 304). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₅S, 561,7; m/z encontrada, 562,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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

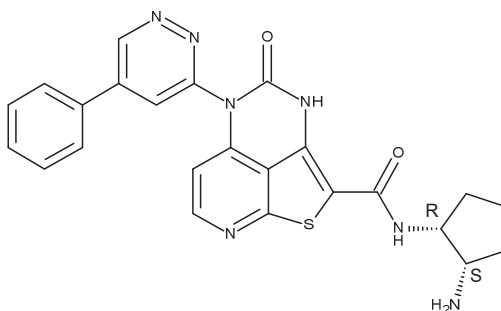
(m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 2,18-1,98 (m, 7H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 5H).

Exemplo 348: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



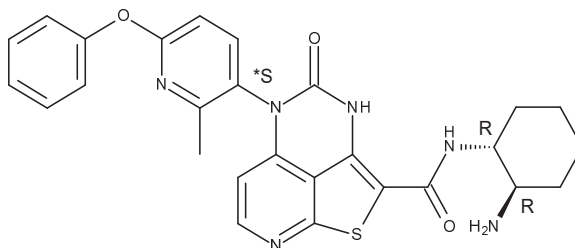
[0795] A purificação com SFC quiral de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 222) forneceu o composto do título (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; m/z encontrada, 535,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 349: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



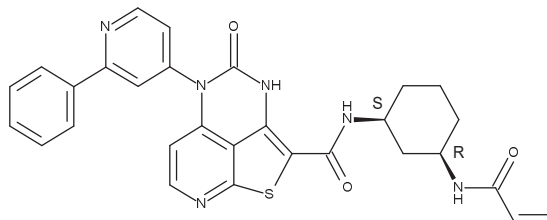
[0796] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 320, produto da etapa E) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; *m/z* encontrado, 472,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e 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).

Exemplo 350: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



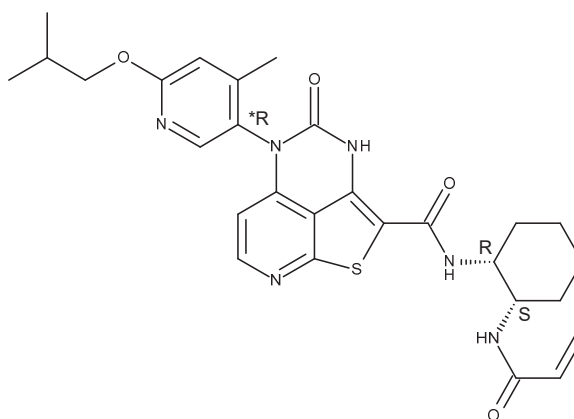
[0797] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; *m/z* encontrada, 515,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 351: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0798] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 20) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]prop-2-enamida (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; *m/z* encontrada, 539,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

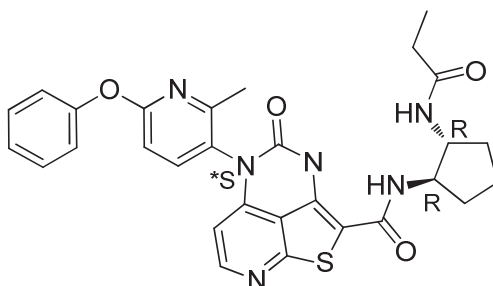
Exemplo 352: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(**R*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0799] SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 225) produziu o

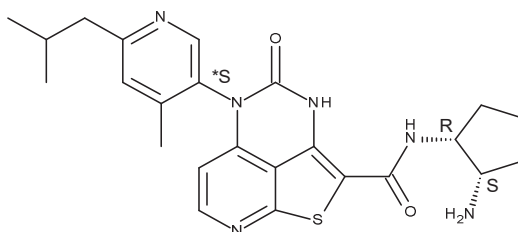
composto do título e *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 312). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_4S$, 548,7; m/z encontrada, 549,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 353: 5-(**S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



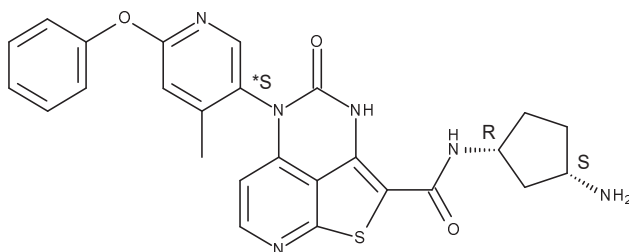
[0800] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila e substituindo-se trietilamina por di-isopropiletilamina na etapa A e usando-se propanoato de propanoíla e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 354: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



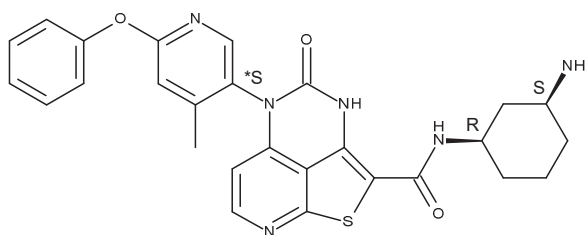
[0801] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 18, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₈N₆O₂S, 464,6; *m/z* encontrada, 465,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 355: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



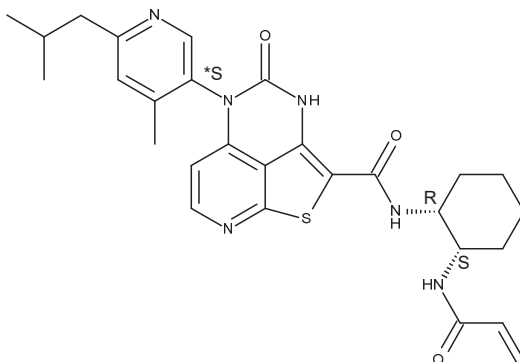
[0802] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

din-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; *m/z* encontrada, 501,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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). Exemplo 356: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



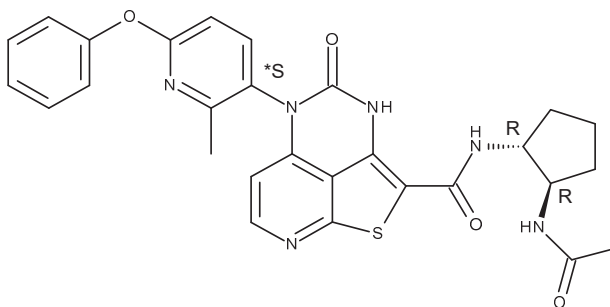
[0803] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapas A e B, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-[(1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; *m/z* encontrada, 515,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 357: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0804] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 335). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_3S$, 532,7; *m/z* encontrada, 533,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

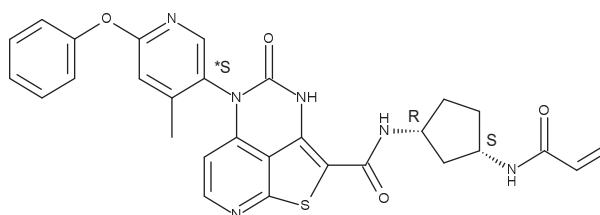
Exemplo 358: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0805] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

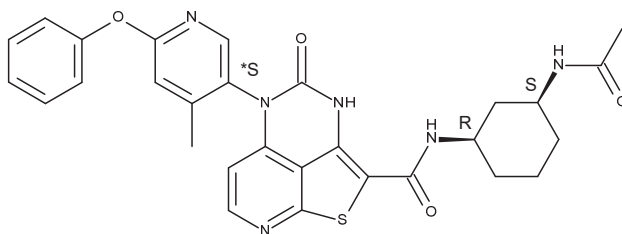
ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 301, produto da etap A) e substituindo-se cloreto de prop-2-enoila e trietilamina por anidrido acético e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; *m/z* encontrada, 543,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 359: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



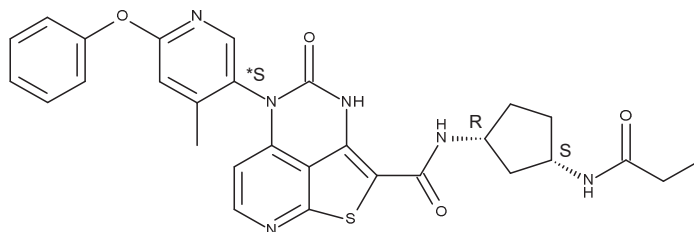
[0806] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 355). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; *m/z* encontrada, 555,00 $[M+H]^+$. RMN de ^1H (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).

Exemplo 360: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0807] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 356) e substituindo-se cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina por anidrido acético e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,00 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

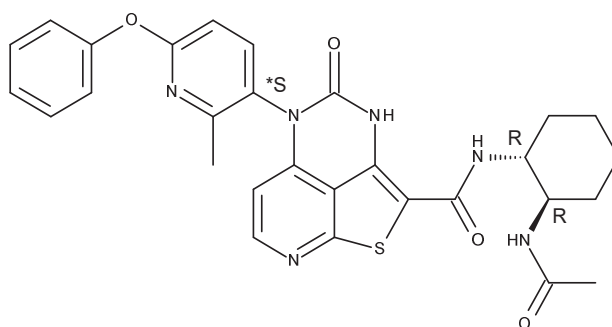
Exemplo 361: 5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0808] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 35, usando-se *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-me-

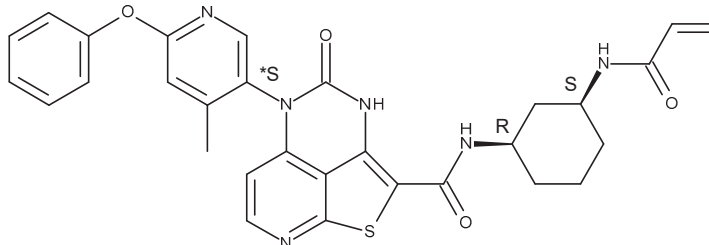
til-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 355), e substituindo-se trietilamina por di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,00 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,64 (s, 1H), 8,33 (d, *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).

Exemplo 362: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



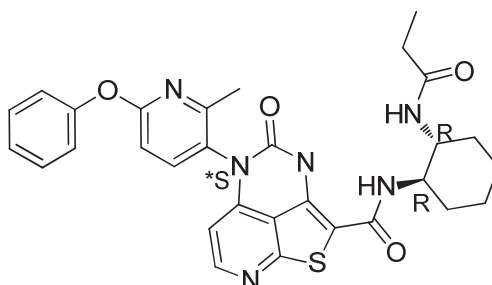
[0809] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 350) e substituindo-se cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina por anidrido acético e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 363: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0810] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 337, usando-se *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-ace-naftileno-2-carboxamida (Exemplo 356). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z encontrada, 569,00 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

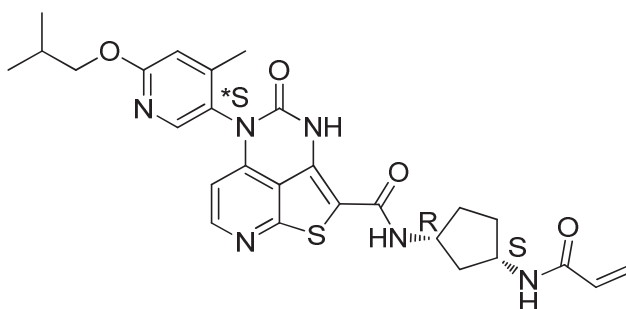
Exemplo 364: 5-(*S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0811] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 35, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-

metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 350): *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* encontrada, 571,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 365: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

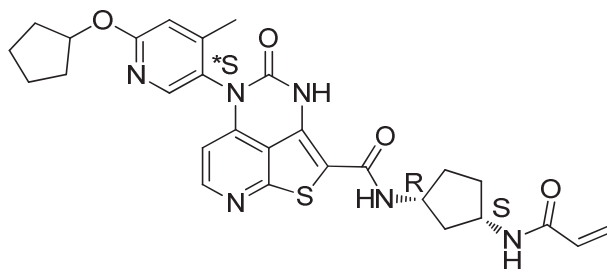


[0812] Etapa A. *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 33, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila (com uma desproteção com TFA/DCM).

[0813] Etapa B. *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-

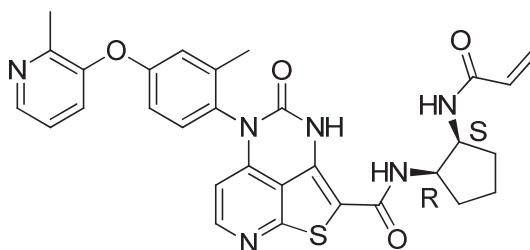
5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acrílico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{30}N_6O_4S$, 534,6; m/z encontrada, 535,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 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).

Exemplo 366: N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0814] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se N-((1R,3S)-3-aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 394), e anidrido acrílico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrada, 547,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 367: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

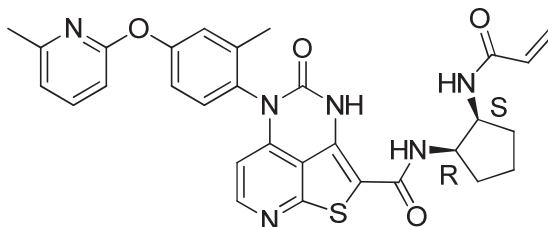


[0815] Etapa A. 2-Metil-3-(3-metil-4-nitrofenoxi)piridina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e 2-metilpiridin-3-ol.

[0816] Etapa B. Ácido 5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas B e C, usando-se 2-metil-3-(3-metil-4-nitrofenoxi)piridina na etapa B.

[0817] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; *m/z* encontrada, 569,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 368: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

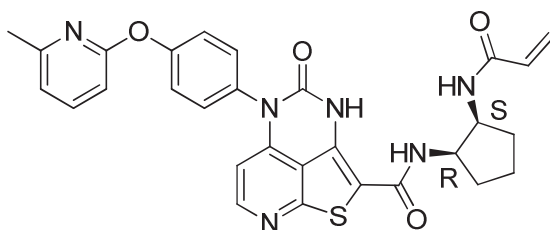


[0818] Etapa A. 2-Metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)anilina. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa A, usando-se 4-amino-3-metilfenol e 2-fluoro-6-metilpiridina.

[0819] Etapa B. Ácido 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)anilina na etapa C.

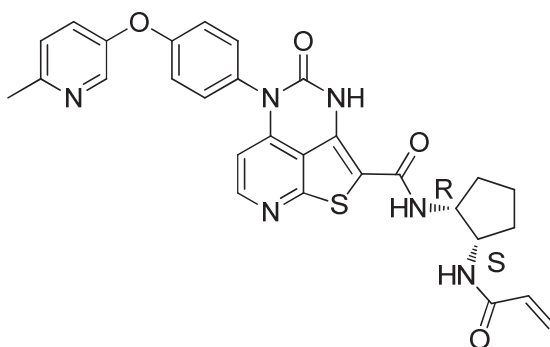
[0820] Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; m/z encontrada, 569,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 369: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0821] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 368, usando-se 4-aminofenol e 2-fluoro-6-metilpiridina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

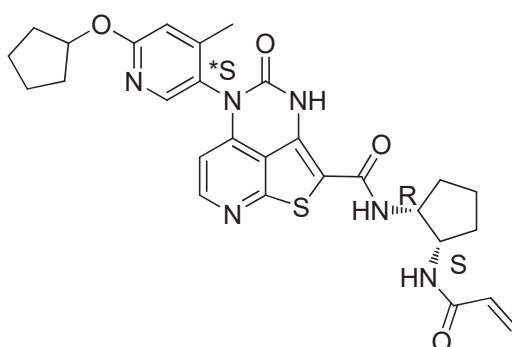
Exemplo 370: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0822] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 32) ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acrílico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na

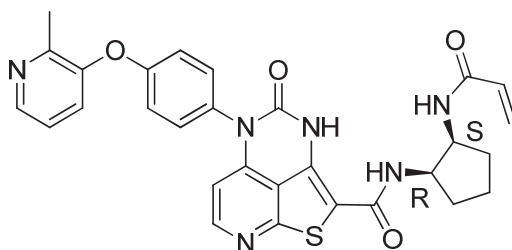
etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,24 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,31-6,12 (m, 3H), 5,68-5,53 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 3H).

Exemplo 371: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



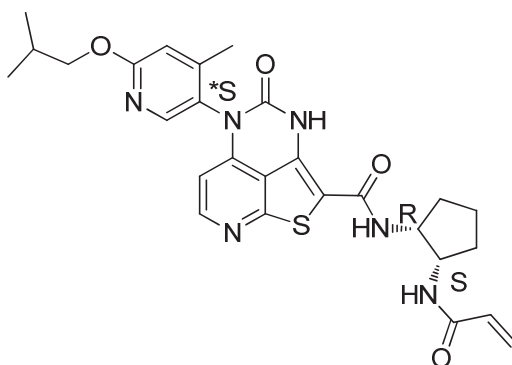
[0823] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 374) e anidrido acrílico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{30}N_6O_4S$, 546,7; m/z encontrada, 547,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 372: N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0824] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 368, usando-se 4-fluoronitrobenzeno e 2-metilpiridin-3-ol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 373: N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-($^*S$)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

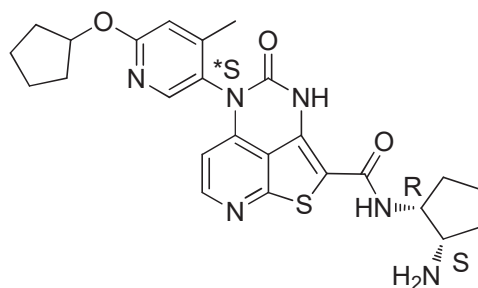


[0825] Etapa A. N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-($^*S$)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 33, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO

QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila.

[0826] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acrílico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₄S, 534,6; *m/z* encontrada, 535,0 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

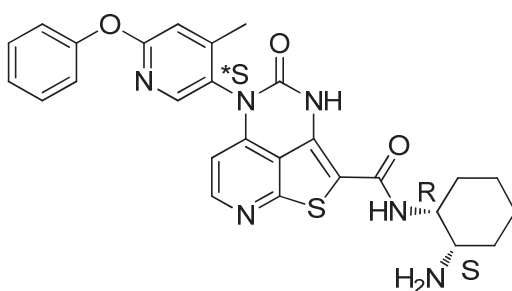
Exemplo 374: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0827] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 25, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₈N₆O₃S,

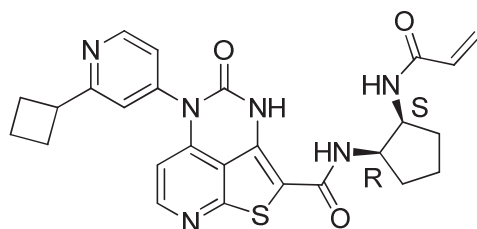
492,6; m/z encontrada, 493,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,77 – 6,71 (m, 2H), 6,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,42 (tt, $J = 6,2, 2,9$ Hz, 1H), 4,15 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,48 – 3,26 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 2H), 2,10 – 1,91 (m, 3H), 1,91 – 1,74 (m, 4H), 1,72 – 1,46 (m, 4H).

Exemplo 375: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0828] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e éster *tert*-butílico de (1*S*,2*R*)-(2-aminociclo-hexil)carbâmico, e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrada, 515,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 376: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

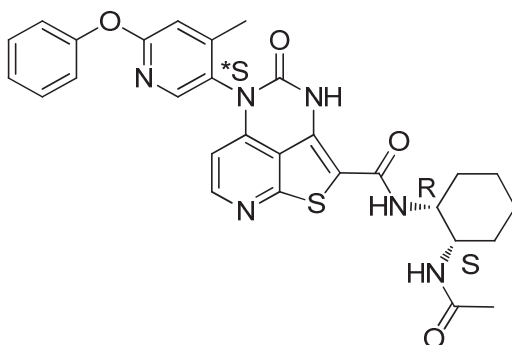


[0829] Etapa A. 2-Ciclobutilpiridin-4-amina. A uma solução de 2-bromopiridin-4-amina (17,3 g, 100 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (4,08 g, 5 mmol) em THF (600 mL), adicionou-se por meio de uma seringa brometo de ciclo-butilzinco (II) (200 mL, 100 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60°C durante 18 h. A mistura foi tratada com bicarbonato de sódio aquosa saturada (300 mL), então extraída com EtOAc (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. A purificação (FCC, SiO₂, PE/EA) forneceu o composto do título como um óleo marrom (4,4 g, 30%).

[0830] Etapa B. Ácido 5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a G, usando-se 2-ciclobutilpiridin-4-amina.

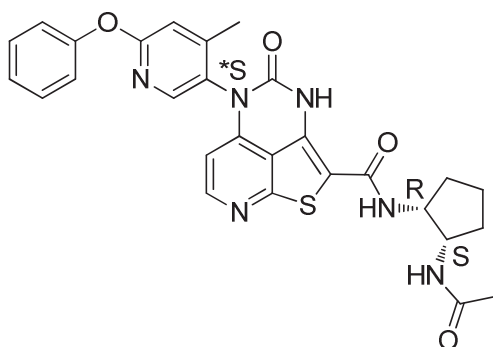
[0831] Etapa C. N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-([2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₆N₆O₃S, 502,6; m/z encontrada, 503,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 377: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



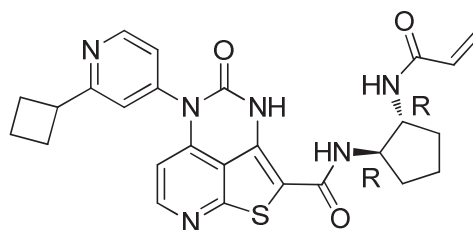
[0832] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e éster *tert*-butílico de ácido (1*S*,2*R*)-(2-aminociclo-hexil)carbâmico e di-isopropiletilamina na etapa A e usando-se anidrido acético e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 378: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0833] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1S,2R)--2-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina na etapa A e usando-se anidrido acético e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 379: N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

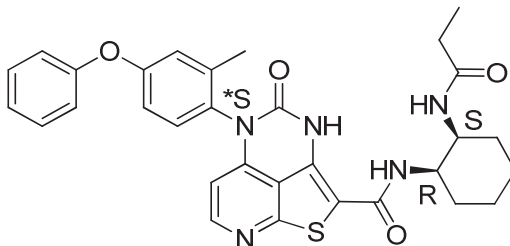


[0834] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 376, produto da etapa B) e N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)acrilamida (Exemplo 382, produto da etapa A), sem a etapa de desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₆N₆O₃S, 502,6; m/z encontrada, 503,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 380: 5-(*S)-

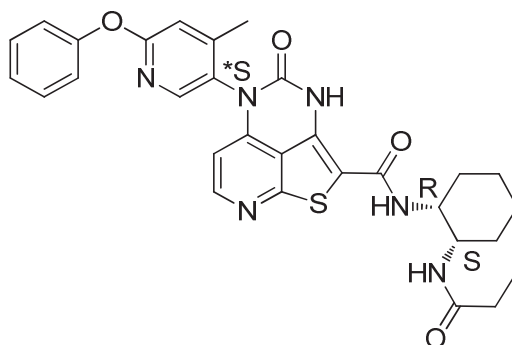
(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0835] Etapa A. N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1S,2R)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila.

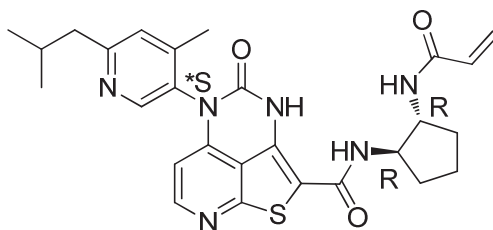
Etapa B. 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se anidrido propiônico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₄S, 569,7; m/z encontrada, 570,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 381: 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0837] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina na etapa A e usando-se anidrido propiônico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,0 [M+H]⁺.

Exemplo 382: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

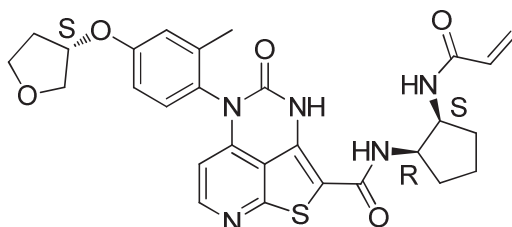


[0838] Etapa A. N-((1R,2R)-2-aminociclopentil)acrilamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 36, usando-se ((1R,2R)-2-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila.

[0839] Etapa B. N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-iso-

butil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 18, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, sem a etapa de desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z encontrada, 519 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 383: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((*S*)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



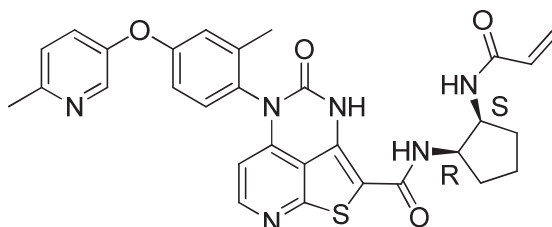
[0840] Etapa A. Ácido (S)-5-(2-metil-4-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 7, usando-se 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e (*S*)-tetra-hidrofuran-3-ol na etapa A.

[0841] Etapa B *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((*S*)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36) e ácido (S)-5-(2-metil-4-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil))-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-

acenaftileno-2-carboxílico, sem a etapa de desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z encontrada, 548,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 384: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

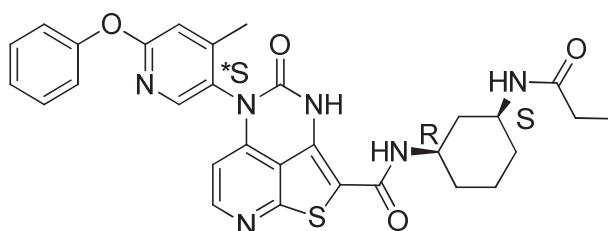


[0842] Etapa A. Ácido 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 7, usando-se 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e 6-metilpiridin-3-ol na etapa A.

[0843] Etapa B. N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36) e ácido 5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico, sem a etapa de desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrada, 569,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$ e CD_3OD): 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,

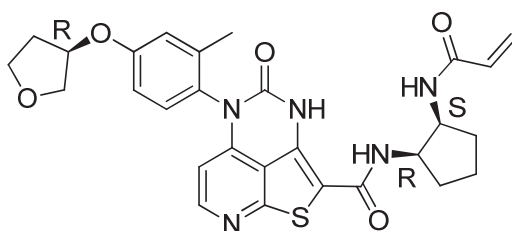
1H), 5,56-5,48 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Exemplo 385: 5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,3*S*)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0844] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571 [M+H]⁺. RMN¹H (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).

Exemplo 386: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((*R*)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



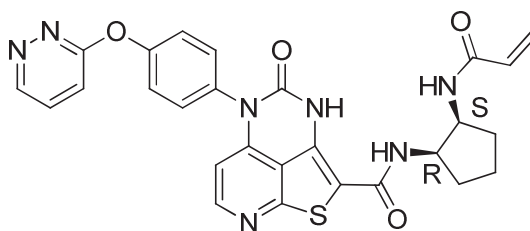
[0845] Etapa A. Ácido (R)-5-(2-metil-4-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 7, usando-se 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e (*R*)-tetra-hidrofuran-3-ol na etapa A.

[0846] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((*R*)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36) e ácido (R)-5-(2-metil-4-((tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₉N₅O₅S, 547,6; *m/z* encontrada, 548,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 387: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

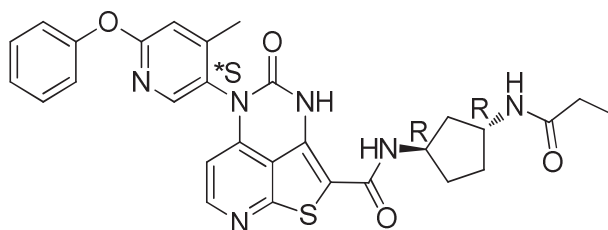


[0847] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 3,6-dicloropiridazina, 4-nitrofenol na etapa A (sem Cu).

[0848] Etapa B. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piri-

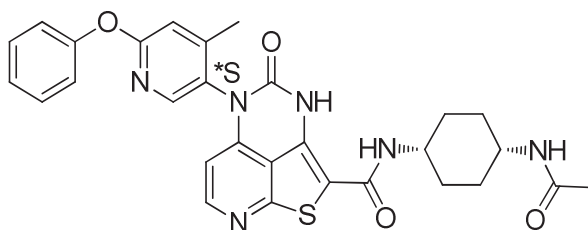
dazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36) e ácido 4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico, sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; *m/z* encontrada, 542,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 388: 5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*R*,3*R*)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



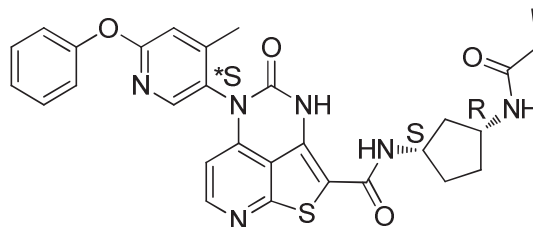
[0849] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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 (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).

Exemplo 389: *N*-((1*S*,4*S*)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0850] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*s*,4*s*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de terc-butila na etapa A, e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

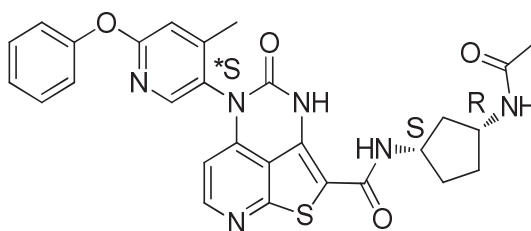
Exemplo 390: 5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0851] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila na

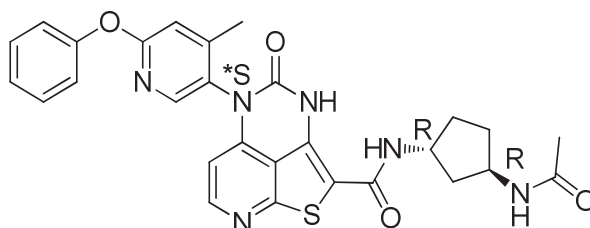
etapa A, e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 2H), 7,27-7,13 (m, 1H), 7,19 – 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).

Exemplo 391: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



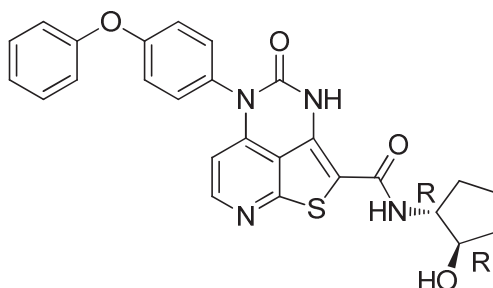
[0852] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acético em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrada, 543,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 392: *N*-((1*R*,3*R*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0853] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acético em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,61; *m/z* encontrada, 543,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

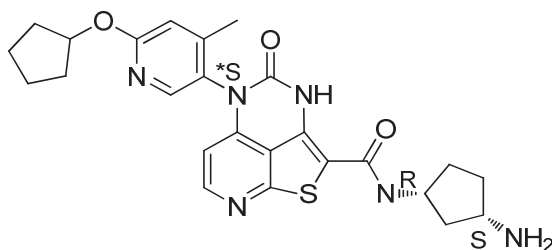
Exemplo 393: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0854] A um frasco de cintilação seco sob Ar contendo uma barra de agitação foram adicionados cloridrato de (1*R*,2*R*)-*trans*-2-aminociclopentanol (1,5 mmol), e di-isopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol), e THF (4 mL). A esta solução de reação adicionou-se lentamente por meio

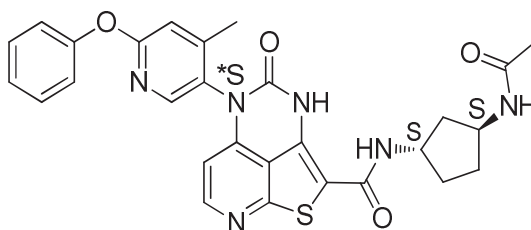
de uma seringa cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-thia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, a reação foi concentrada até a secura, o resíduo dissolvido em DMF, e purificado por HPLC de fase reversa básica para fornecer o composto do título (91,4 mg, 18,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₄O₄S, 486,6; m/z encontrada, 487,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 394: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(6-ciclopentiloxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



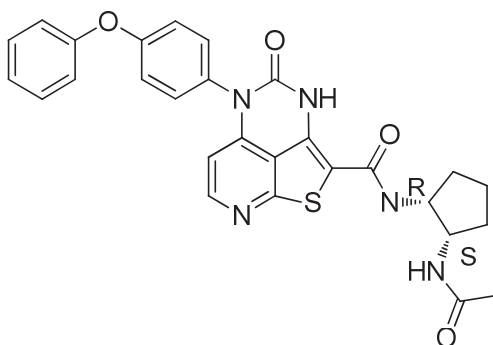
[0855] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 25, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *terc*-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₈N₆O₃S, 492,6; m/z encontrada, 493,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 395: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0856] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27 incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e (1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A e usando-se anidrido acético na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; *m/z* encontrada, 543 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 396: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

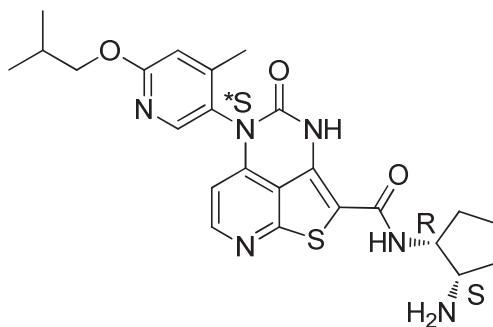


[0857] Etapa A: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de cintilação sob Ar contendo uma barra de agitação foram adicionados ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila (301 mg,

1,50 mmol), e di-isopropiletilamina (0,525 mL, 3,00 mmol) em THF (4 mL). A esta solução de reação adicionou-se lentamente por meio de uma seringa cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-thia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 10 mL, 0,1 M, 1 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, a reação foi concentrada até a secura, o resíduo dissolvido em DMF, e purificado por HPLC de fase reversa básica para fornecer o composto do título (142,3 mg, 29,31% de rendimento).

[0858] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-thia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxipiridin)-4,5-di-hidro-3*H*-1-thia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acético e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₅O₄S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

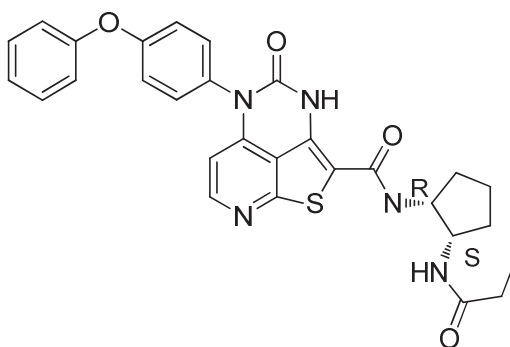
Exemplo 397: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(^{*}*S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-thia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0859] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-thia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico

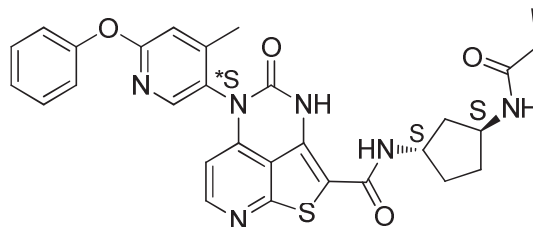
(Intermediário 33, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1S,2R)-2-aminociclopentil)carbamato de terc-butila (com uma desproteção com TFA/DCM). MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{28}N_6O_3S$, 480,6; m/z encontrada, 481,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 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).

Exemplo 398: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



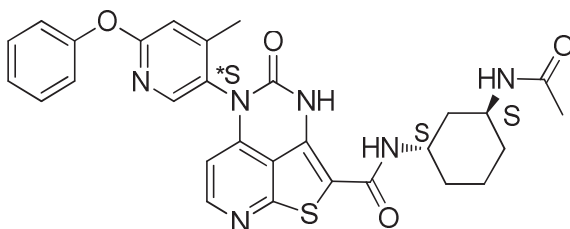
[0860] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 396, produto da etapa A), anidrido propiônico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,62; m/z encontrada, 542,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 399: 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0861] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

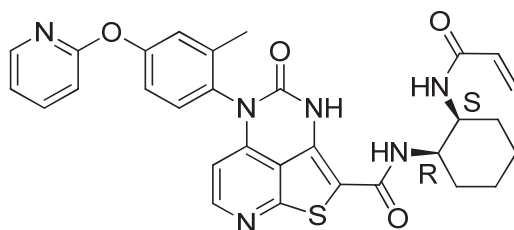
Exemplo 400: N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0862] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para

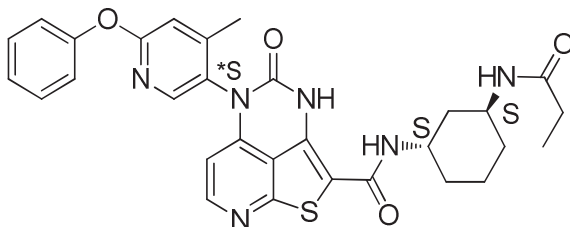
obter o atropisômero *S) e ((1*S*,3*S*)-3-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acético em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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), 4,21-4,08 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,77-1,56 (m, 6H).

Exemplo 401: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



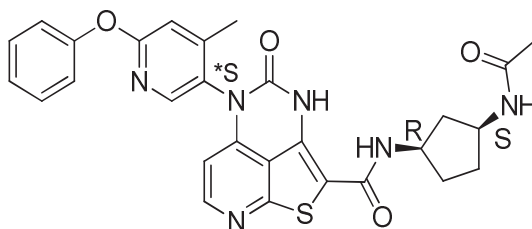
[0863] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 220, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; m/z encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 402: 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0864] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27 incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1S,3S)-3-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

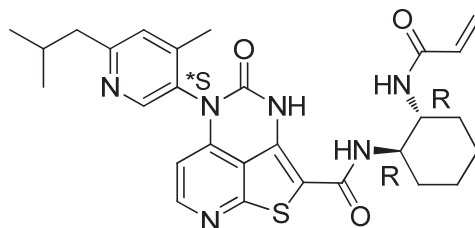
Exemplo 403: N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0865] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27 incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para

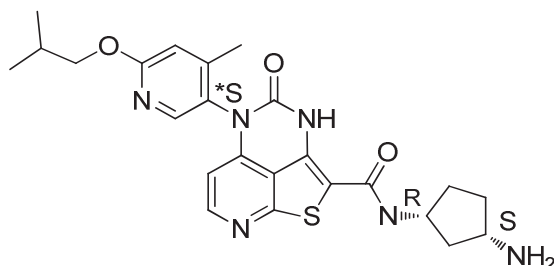
obter o atropisômero *S) e (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acético em lugar de cloreto prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z encontrada, 542,9 [M+H]⁺. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD): δ 8,26 (d, *J* = 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).

Exemplo 404: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-((**S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



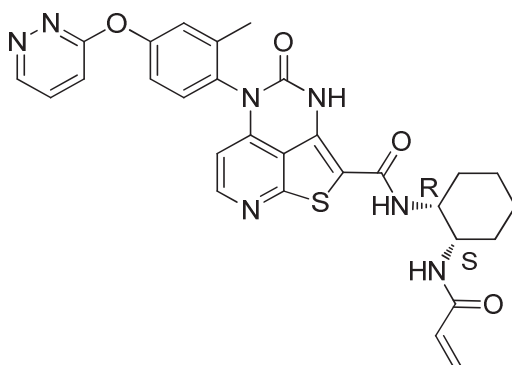
[0866] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 18, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)acrilamida (Intermediário 41), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₂N₆O₃S, 532,7; m/z encontrada, 533,0 [M+H]⁺. RMN¹H (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).

Exemplo 405: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0867] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 33, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₈N₆O₃S, 480,6; *m/z* encontrada, 481,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

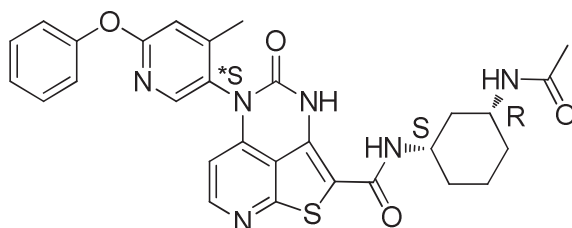
Exemplo 406: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-il)-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0868] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-(piridazin-3-

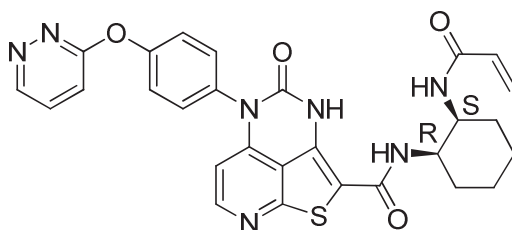
iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 305, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; *m/z* encontrada, 570,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 407: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



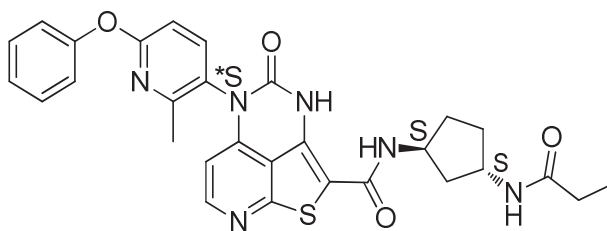
[0869] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil)acetamida, sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 408: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0870] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 387, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

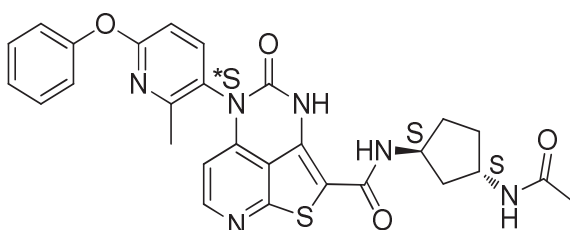
Exemplo 409: 5-(*S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*S*)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0871] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29) ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acrílico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na

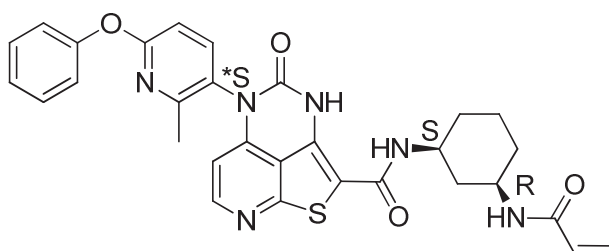
etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 12,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 11,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,49 - 11,32 (m, 2H), 11,29 - 11,09 (m, 3H), 10,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,54 - 8,34 (m, 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).

Exemplo 410: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0872] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 415) e anidrido acético em lugar de cloreto de prop-2-enoíla. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_6O_4S$, 542,6; m/z encontrada, 543,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

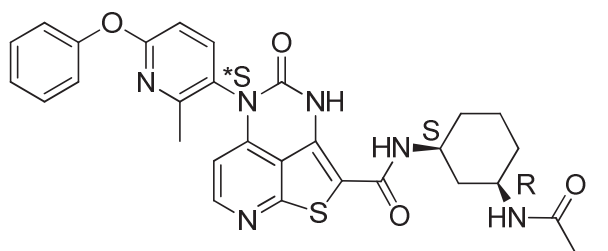
Exemplo 411: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0873] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

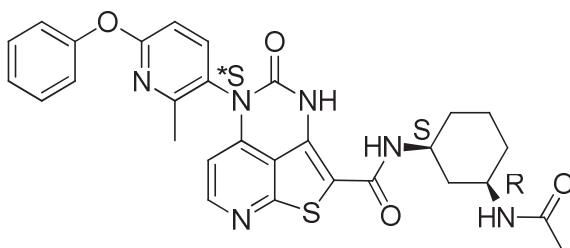
ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 414), anidrido acético e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trimetilamina. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z encontrada, 569,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 412: 5-(**S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



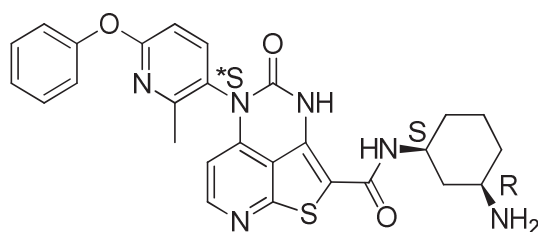
[0874] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 414), anidrido propiônico e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 413: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acridamidociclo-hexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0875] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*S*,3*R*)-3-aminociclo-hexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 414), anidrido acético e di-isopropiletilamina em lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

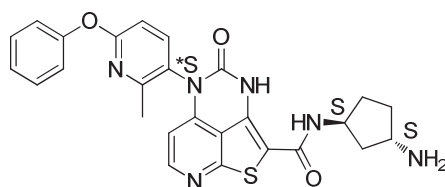
Exemplo 414: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*)*S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0876] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *)*S*) e ((1*R*,3*S*)-3-aminociclo-hexil]carbamato de

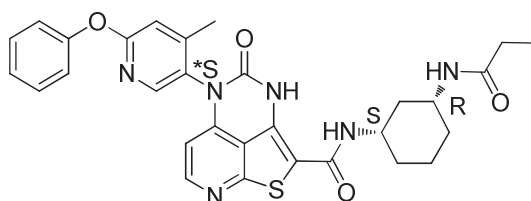
tert-butila e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O_3S$, 514,6; m/z encontrada, 515,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,57 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,59 - 6,45 (m, 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).

Exemplo 415: *N*-((1*S*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



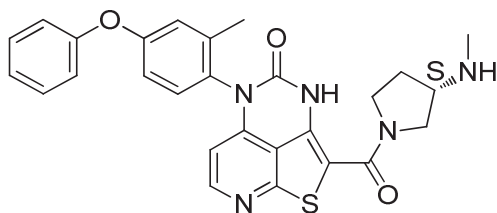
[0877] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 29, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e usando-se ((1*S*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrada, 501,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 416: 5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0878] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e *N*-((1R,3S)-3-aminociclo-hexil)propionamida na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 417: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



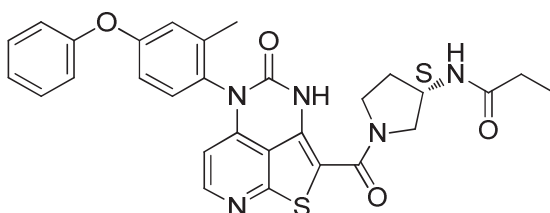
[0879] Etapa A: (R)-2-(3-Hidroxipirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (3R)-pirrolidin-3-ol, sem desproteção com HCl/MeOH.

[0880] Etapa B: (R)-1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il 4-metilbenzenossulfonato. A um frasco de fundo redondo foram adicionados sequencialmente (R)-2-(3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (152 mg, 0,312 mmol), diisopropiletilamina (80 mg, 0,62 mmol), DCM (10 mL), e cloreto de 4-metilbenzenossulfonila (77 mg, 0,41 mmol) e a mistura agitada sob refluxo por 3 h. A mistura foi concentrada até a secura e usado na etapa

seguinte sem purificação (203 mg).

[0881] Etapa C: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. Uma solução de (R)-1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il 4-metilbenzenossulfonato (203 mg, 0,317 mmol) e metilamine (5 mL) foi adicionada a um tubo selado e agitada a 80°C durante 15 horas. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida, então por TLC preparatória para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (10 mg, 6,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

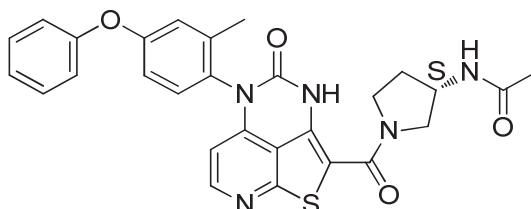
Exemplo 418: (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)propionamida.



[0882] Uma solução de (S)-2-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (Exemplo 420, 150 mg, 0,31 mmol), ácido propiônico (46 mg, 0,62 mmol), HATU (153 mg, 0,402 mmol), e di-isopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi purificada por HPLC para fornecer o composto do título como um sólido amarelo claro (75 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,6 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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,

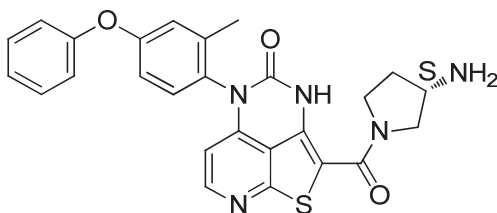
1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,00-3,53 (m, 4H), 2,28-2,15 (m, 3H), 2,13-2,09 (m, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 419: (S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida.



[0883] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butila na etapa A, e cloreto de acetila em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z encontrada, 528,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

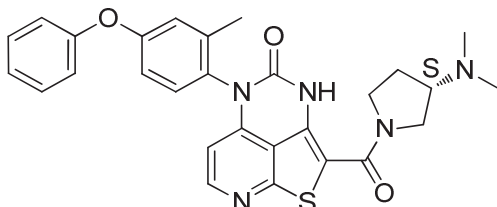
Exemplo 420: (S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[0884] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e *N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrada, 486,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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,

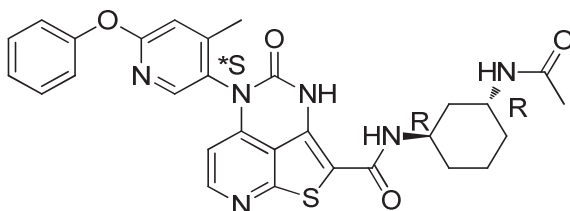
1H), 3,98-3,63 (m, 4H), 3,59-3,44 (m, 1H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H).

Exemplo 421: (S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[0885] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e (3S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina, sem a etapa de desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

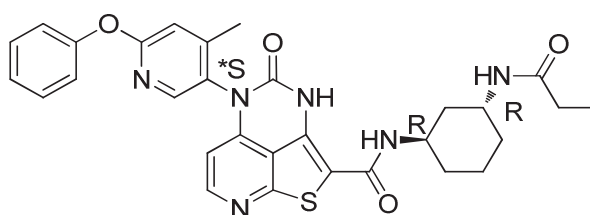
Exemplo 422: N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(^{*}S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0886] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero ^{*}S) e ((1R,3R)-3-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido acético em lugar de cloreto de prop-2-

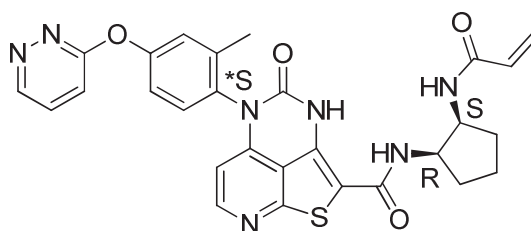
enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,36-8,31 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,19-4,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,88-1,58 (m, 8H).

Exemplo 423: 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



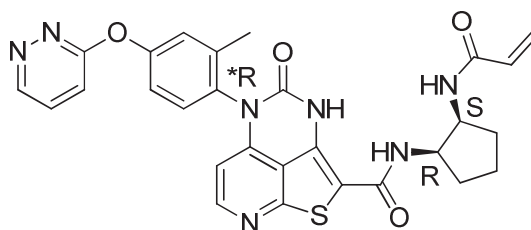
[0887] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1R,3R)-3-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa A, e usando-se anidrido propiônico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrada, 571,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 424: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-methyl-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



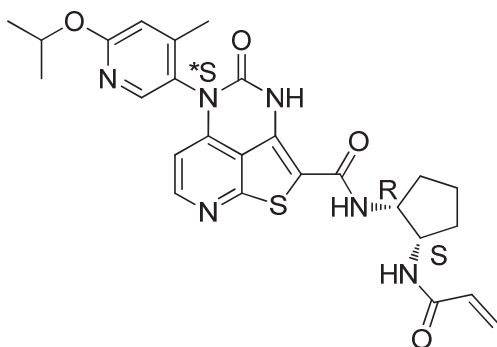
[0888] A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 305) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 425: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(^{*}*R*)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



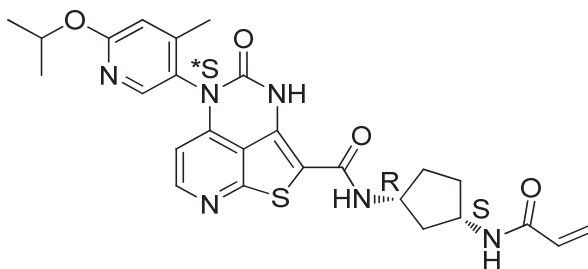
[0889] A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 305) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 426: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0890] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se anidrido acrílico e *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*)*S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il))-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 428). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z encontrada, 521,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

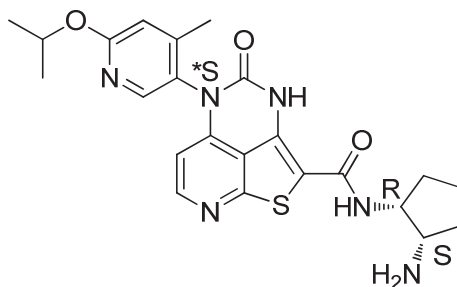
Exemplo 427: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*)*S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0891] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

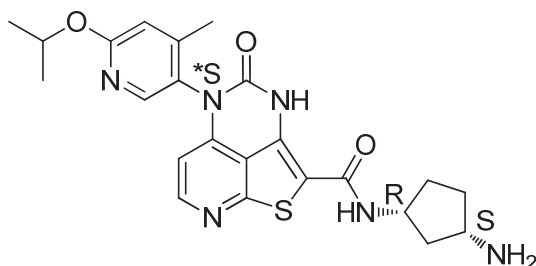
ao Exemplo 1, etapa B, usando-se anidrido acrílico e *N*-((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil)-5-(*S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il))-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 429). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z encontrada, 521,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

Exemplo 428: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(*S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il))-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



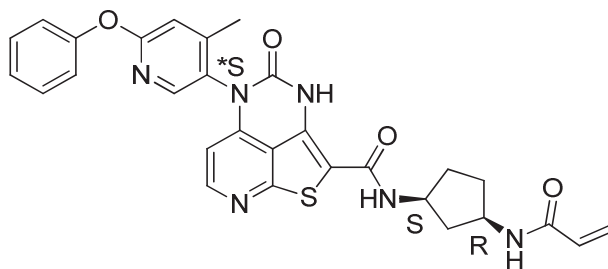
[0892] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 30 incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S*) e (1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A e desproteção com TFA/DCM na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₆N₆O₃S, 466,6; m/z encontrada, 467,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

Exemplo 429: *N*-((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentil)-5-(*)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0893] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 166, usando-se ácido 5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 30 incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *) e (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentil)carbamato de *tert*-butila na etapa A e desproteção com TFA/DCM na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₆N₆O₃S, 466,6; *m/z* encontrada, 467,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

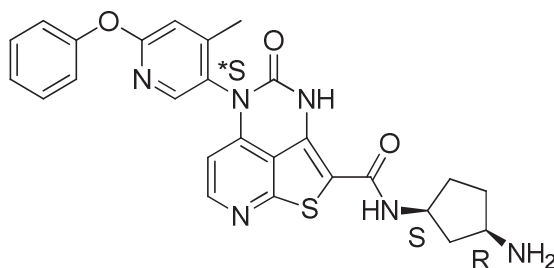
Exemplo 430: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acridamidociclopentil)-5-(*)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0894] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário

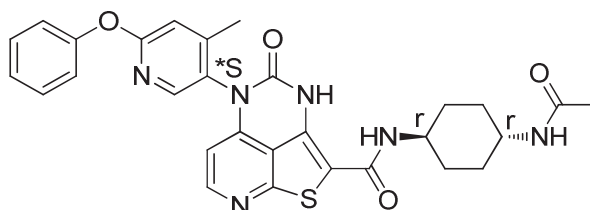
27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e na etapa A e anidrido acrílico em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 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).

Exemplo 431: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



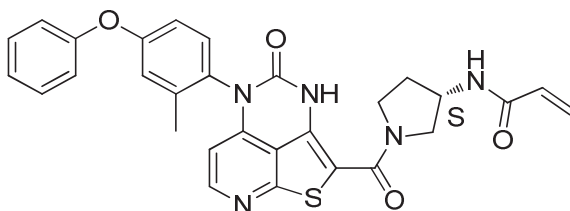
[0895] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrada, 501,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 432: *N*-((1*r*,4*r*)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0896] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*r*,4*r*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila na etapa A, e anidrido acético em lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

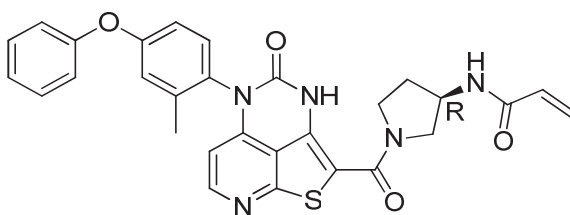
Exemplo 433: (*S*)-*N*-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilcarboxamida.



[0897] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se (*S*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butila e ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; *m/z* encontrada, 540,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD): δ 8,35-

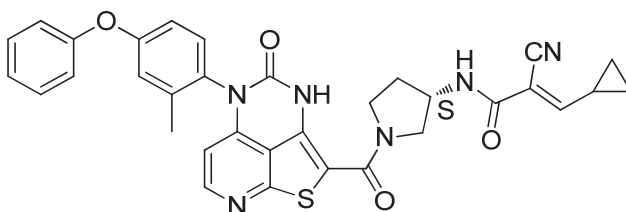
8,28 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,21-7,02 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,27-6,06 (m, 2H), 6,02-5,97 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H).

Exemplo 434: (R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilcarboxamida.



[0898] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila e ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD): 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).

Exemplo 435: (S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida.



[0899] Etapa A: (S)-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila. Uma mistura de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-

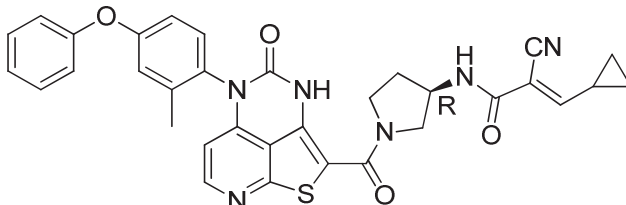
hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, 500 mg, 1,2 mmol), (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila (0,43 g, 2,4 mmol), HATU (0,59 g, 1,56 mmol), DIEA (0,23 g, 1,8 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi resfriada rapidamente em água, o sólido foi filtrado e secado para produzir o composto do título.

[0900] Etapa B: (S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5*H*)-ona.

[0901] (S)-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butila foi dissolvido em uma solução de 10 mL com HCl em MeOH (10 mL), e solução agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada para produzir o produto título (0,29 g, 50% de rendimento).

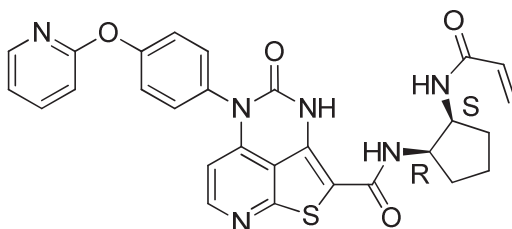
[0902] Etapa C: (S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida. Uma mistura de (S)-2-(3-aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5*H*)-ona (200 mg, 0,41 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico (Intermediário 44, 113 mg, 0,82 mmol), HATU (201 mg, 0,53 mmol), DIEA (132 mg, 1,03 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/água) para fornecer o composto do título (85 mg, 34% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₂₈N₆O₄S, 604,7; m/z encontrada, 605,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD): 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).

Exemplo 436: (R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida.



[0903] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 435, usando-se (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila em lugar de (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,4 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de $DMSO-d_6$ e 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).

Exemplo 437: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

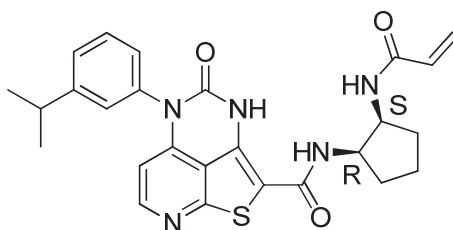


[0904] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, etapas A e C, usando-se 2-fluoropiridina e 4-aminofenol, na etapa A, (sem Cu).

[0905] Etapa B: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piri-

din-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(4-piridin-2-iloxi)fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e N-[(1S,2R)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem a etapa de desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 438: N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(3-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

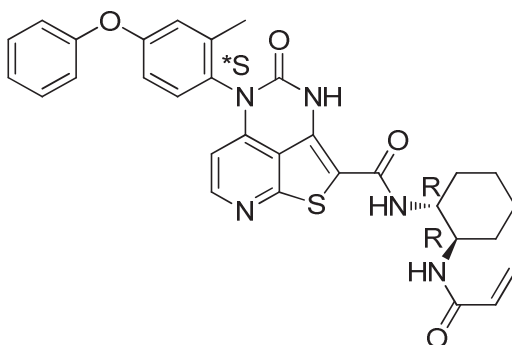


[0906] Etapa A. Ácido 5-(3-Isopropifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas C a F, usando-se 3-isopropilanilina na etapa C.

[0907] Etapa B. N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e ((1S,2R)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{27}N_5O_3S$, 489,6; m/z encontrada, 490,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,46-7,39 (m,

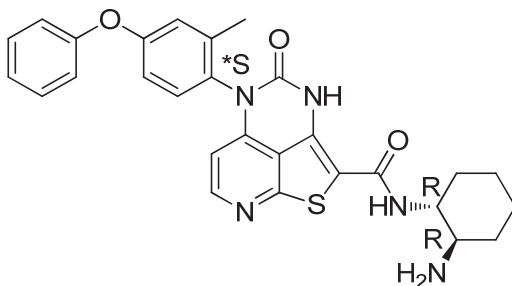
1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,33-6,16 (m, 2H), 6,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 3,04 -2,95 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 6H).

Exemplo 439: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acridamidociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



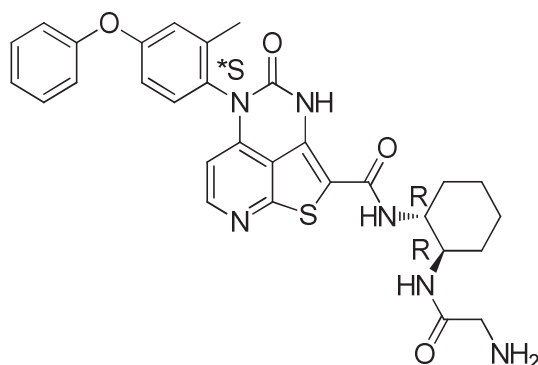
[0908] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa B, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 440). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 568,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 440: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0909] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1*R*,2*R*)-2--aminociclo-hexil]carbamato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 441: N-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

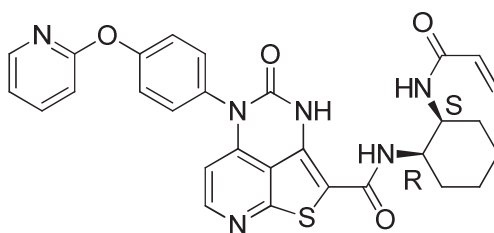


[0910] Etapa A: (2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila. Uma solução de N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 440, 65,0 mg, 0,127 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (50 mg, 0,28 mmol), trietilamina (50 mg, 0,50 mmol), e HATU (95 mg, 0,25 mmol) em DMF (5 mL) foi reagida à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi resfriada rapidamente com 10 mL de H₂O, extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o

composto do título (80 mg, 94% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI) massa calculada para $C_{35}H_{38}N_6O_6S$. 670,78; m/z encontrada, 671,2 $[M+H]^+$.

[0911] Etapa B: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (80 mg, 0,12 mmol) em MeOH (2,0 mL) adicionou-se HCl (1,0 mL) e a solução foi reagida a 60°C durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida e TLC preparatória para fornecer o composto do título (51 mg) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrada, 571,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

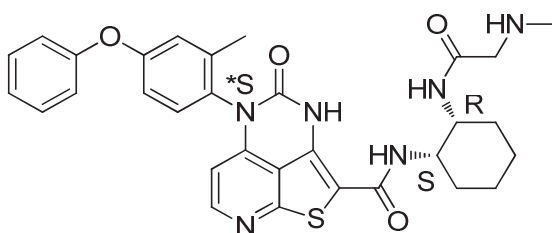
Exemplo 442: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0912] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 437, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2 $[M+H]^+$. RMN

^1H (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).

Exemplo 443: 5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)- N -((1 S ,2 R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H -1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

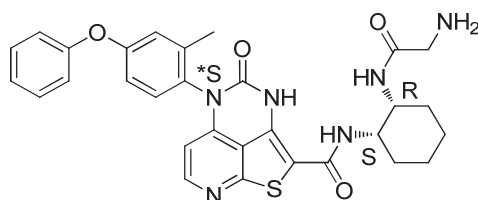


[0913] Etapa A: N -((1 S ,2 R)-2-Aminociclo-hexil)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H -1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H -1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero $^*S$) e ((1 R ,2 S)-2--aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 513,61; m/z encontrada, 514,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (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).

[0914] Etapa B: 5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)- N -((1 S ,2 R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H -1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de N -((1 S ,2 R)-2-aminociclo-hexil)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H -1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,292 mmol) e Boc-sarcosina (207 mg, 0,438 mmol) em DCM anidra (3 mL) adicionou-se HATU (166

mg, 0,438 mmol) e DIPEA (76 mg, 0,58 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para obter 120 mg de um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em MeOH (2 mL) e HCl concentrado (1 mL) e foi agitado à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi concentrada até a secar e foi purificada por TLC preparatória (DCM/MeOH; 20/1) para fornecer o composto do título (51 mg, 30% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrada, 585,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 444: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

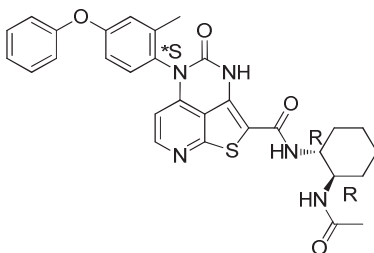


[0915] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,2*S*)-2--aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,61; m/z encontrada, 514,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

[0916] Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,292 mmol) e Boc-glicina (192 mg, 0,438 mmol) em DCM anidra (3 mL) adicionou-se HATU (166 mg, 0,438 mmol) e DIPEA (76 mg, 0,58 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para obter 130 mg de um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em MeOH (2 mL) e HCl concentrado (1 mL) e foi agitado à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi concentrada até a secura e foi purificada por TLC preparatória (DCM/MeOH; 20/1) para fornecer o composto do título (82 mg, 49% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

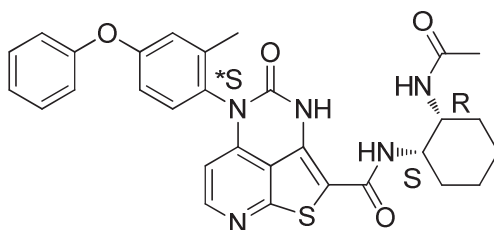
Exemplo 445: *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0917] A uma solução de *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 440, 120 mg, 0,234 mmol) em DCM (2

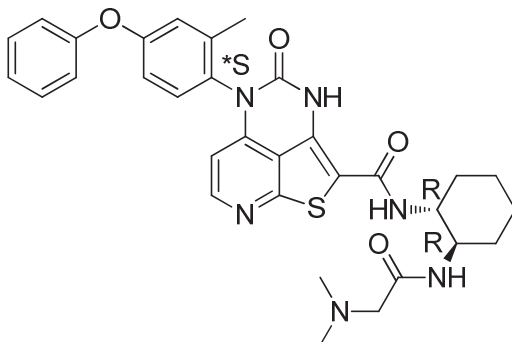
mL) adicionou-se anidrido acético (24 mg, 0,23 mmol) e trietilamina (36 mg, 0,35 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (100 mg, 77% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 446: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acetamidociclo-hexil)-5(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



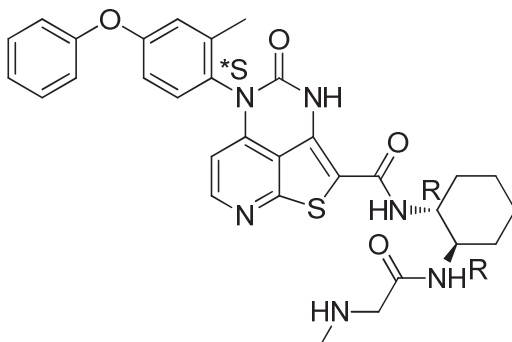
[0918] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 447: *N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0919] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se *N*-((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 440) e ácido 2-(dimetilamino)acético, sem necessidade da etapa de desproteção com MeOH/HCl. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₄N₆O₄S, 598,7; *m/z* encontrada, 599,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 448: 5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

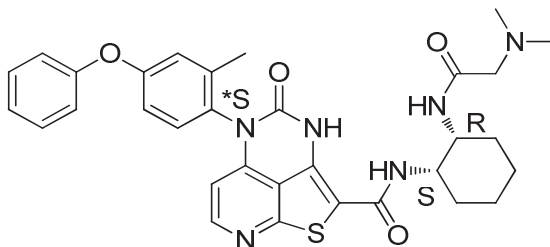


[0920] Etapa A: (2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(*S*)-(2-Netil-4-fenoxifenil)-4-oxo-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila. Uma solução de *N*-(((1*R*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 440, 120 mg, 0,234 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (65 mg, 0,34 mmol), trietilamina (50 mg, 0,50 mmol), e HATU (95 mg, 0,25 mmol) em DMF (5 mL) foi reagida à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi resfriada rapidamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (120 mg, 75% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI) massa calculada para C₃₆H₄₀N₆O₆S. 684,80; m/z encontrada, 685,2 [M+H]⁺.

[0921] Etapa B: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil 2-(((1*R*,2*R*)-2-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (120 mg, 0,175 mmol) em HCl (1 mL) e MeOH (2 mL) reagiu a 60°C durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida e TLC preparatória para fornecer o composto do título (95 mg, 93% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 449: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

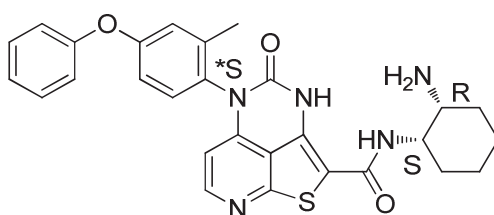


[0922] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila em lugar de ((1*S*,4*S*)-4-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila na etapa G (1100 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

[0923] Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol) e Boc-glicina (60 mg, 0,23 mmol) em DCM anidra (2 mL) adicionou-se HATU (89 mg, 0,23 mmol) e DIPEA (40 mg, 0,31 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (66

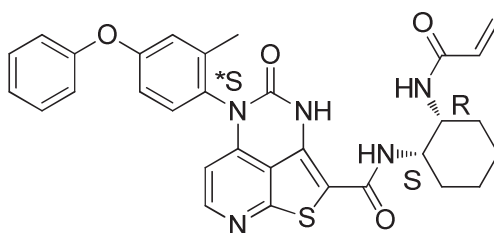
mg, 71% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{34}N_6O_4S$, 598,7; m/z encontrada, 599,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 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).

Exemplo 450: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0924] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero **S*) e ((1*R*,2*S*)-2--aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

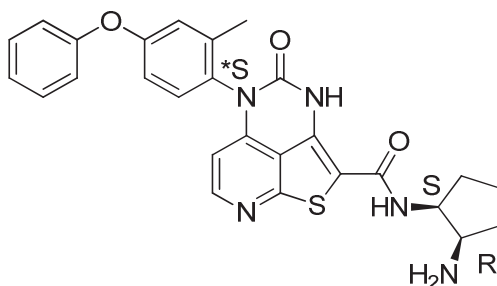
Exemplo 451: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0925] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

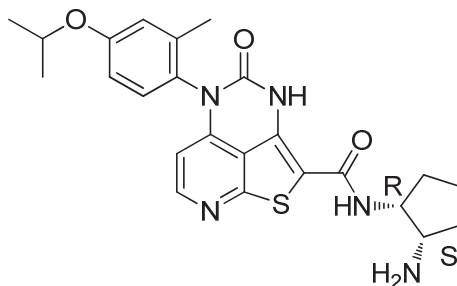
ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e ((1*R*,2*S*)-2--aminociclo-hexil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; m/z encontrada, 568,5 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 452: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



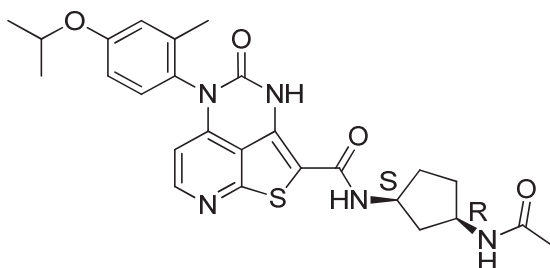
[0926] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1, incluindo o MÉTODO DE SEPARAÇÃO QUIRAL 1 para obter o atropisômero *S) e (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 453: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0927] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₃S, 465,6; *m/z* encontrada, 466,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

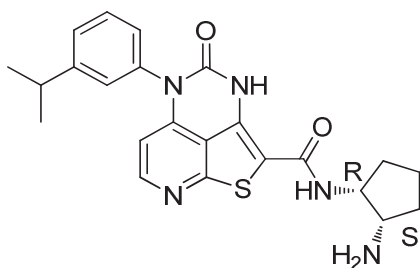
Exemplo 454: *N*-((1*S*,3*R*)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0928] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e usando-se (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila na etapa A e cloreto de acetila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₉N₅O₄S, 507,6; *m/z* encontrada, 508,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz,

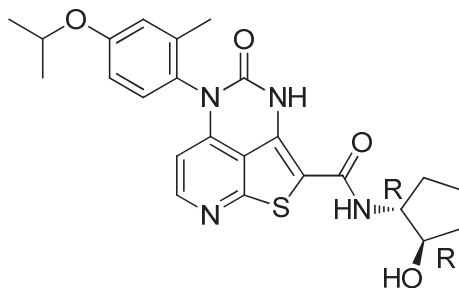
CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,88 (m, 5H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 6H).

Exemplo 455: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Aminociclopentil)-5-(3-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0929] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 428, produto da etapa A, ((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₅N₅O₂S, 435,17; m/z encontrada, 436,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

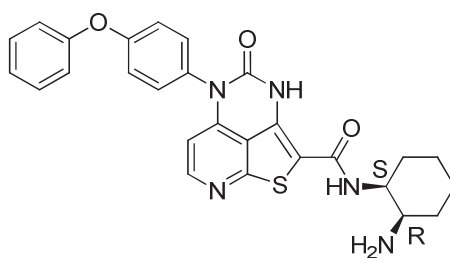
Exemplo 456: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0930] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 31) e (1*R*,2*R*)-2-aminociclopentanol, sem desproteção com MeOH/HCl. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₆N₄O₄S, 466,6; m/z encontrada, 467,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

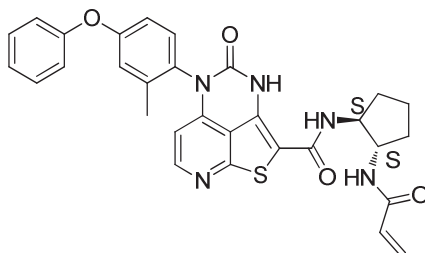
Exemplo 457: N-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0931] A um frasco de cintilação seco sob Ar foram adicionados (1*R*,2*S*)-2-aminociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (191 mg, 0,891 mmol), THF (2,097 mL), e DIPEA (0,262 mL, 1,50 mmol). A esta solução adicionou-se lentamente durante 10 minutos cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 9, 13,11 mL, 0,04 M, 0,5240 mmol) e a solução foi agitada durante 2 horas. A reação foi resfriada rapidamente com água, o que causou a formação de um precipitado. A solução foi filtrada para isolar o sólido e o sólido foi tratado com DCM (5 mL) e HCl (5 mL, em éter, 2M). A reação foi aquecida até 60°C durante 10 min e, então, agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em metano e purificado por HPLC de fase reversa de Gilson para fornecer o composto do título (8,3 mg, 2,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz,

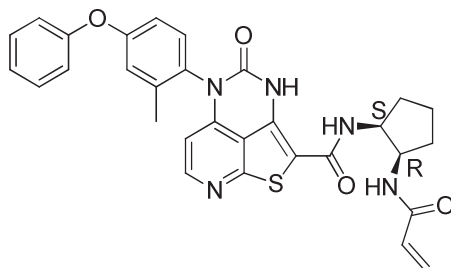
CD₃OD): δ 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,02 (m, 5H), 6,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,53 (q, J = 6,6, 5,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,41 (m, 8H).

Exemplo 458: N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0932] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e ((1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de terc-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD): 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).

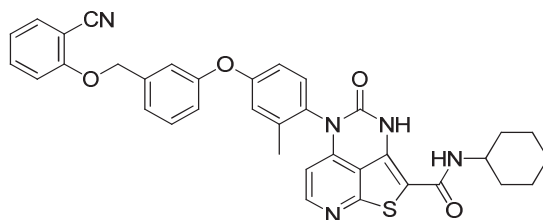
Exemplo 459: N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0933] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e

((1R,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de terc-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

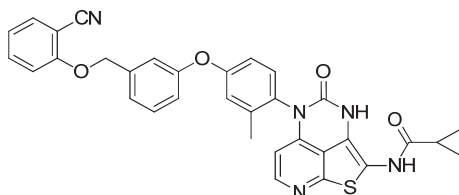
Exemplo 460: 5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclohexil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0934] A uma mistura de ciclo-hexanamina (67 mg, 0,67 mmol) em 10 mL de THF seco adicionou-se 1M de Me_3Al (2 mL, 2,0 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, então adicionou-se 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 43, 187 mg, 0,33 mmol) e a mistura foi agitada sob N_2 sob refluxo por 16 horas. A reação foi resfriada rapidamente mediante a adição de MeOH (3 mL), diluída com CH_2Cl_2 , filtrada através de Celite®. O filtrado foi condensado, purificado por TLC preparatória (MeOH/DCM=1/50). (69 mg, 33% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{36}H_{31}N_5O_4S$, 629,7; m/z encontrada, 630,3 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 461: N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)ciclopropanocarboxamida.



[0935] Etapa A: Ácido N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

[0936] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapa F, usando-se 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 43).

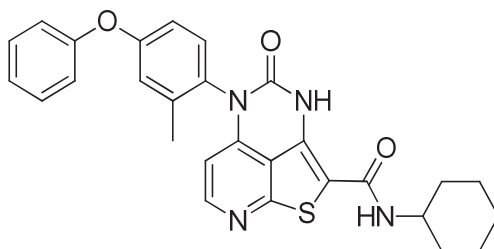
[0937] Etapa B: (5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamato de terc-butila. À suspensão de ácido 5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (1,7 g, 3,1 mmol) em 60 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se cloreto de oxalila e uma gota de DMF, e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, então concentrada, acetona foi adicionada e resfriada a 0°C sob banho de gelo. Uma solução de NaN₃ em água foi adicionada e agitada durante 30 minutos, diluída em EtOAc, lavada com água, salmoura, secada e concentrada. O resíduo foi diluído em tolueno e submetido a refluxo durante uma hora, então n-BuOH foi adicionado e submetido à refluxo durante duas horas, então concentrado, e purificado por cromatografia rápida com DCM/MeOH para obter um sólido amarelo. (950 mg, 49% de rendimento).

[0938] Etapa C: 2-(((3-(4-(2-Amino-4-oxo-3,4-di-hidro-5H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-5-il)-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitrila. Uma

solução de (5-(4-(3-((2-cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamato de terc-btula (750 mg, 1,21 mmol) em 2,2,2- trifluoroetanol (50 mL) foi aquecida em micro-ondas a 120°C durante uma hora, então concentrada e purificada por cromatografia rápida com DCM/MeOH para obter um sólido amarelo. (450 mg, 72% de rendimento).

[0939] Etapa D: N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)ciclopropanocarboxamida. A uma solução de 2-((3-(4-(2-amino-4-oxo-3,4-di-hidro-5H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-5-il)-3-metilfenoxi)benzil)oxi)benzonitrila (35,0 mg, 0,0673 mmol) e 4-metilmorfolina (6,8 mg, 0,0673 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) adicionou-se cloreto de ciclopropanocarbonila (7,0 mg, 0,0673 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, então, concentrada e purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/água) para produzir o composto do título (15 mg, 38% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₂₅N₅O₄S, 587,6; m/z encontrada, 588,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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).

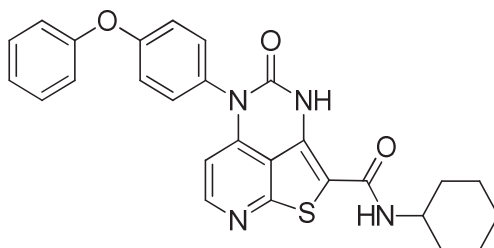
Exemplo 462: N-Ciclo-hexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0940] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-

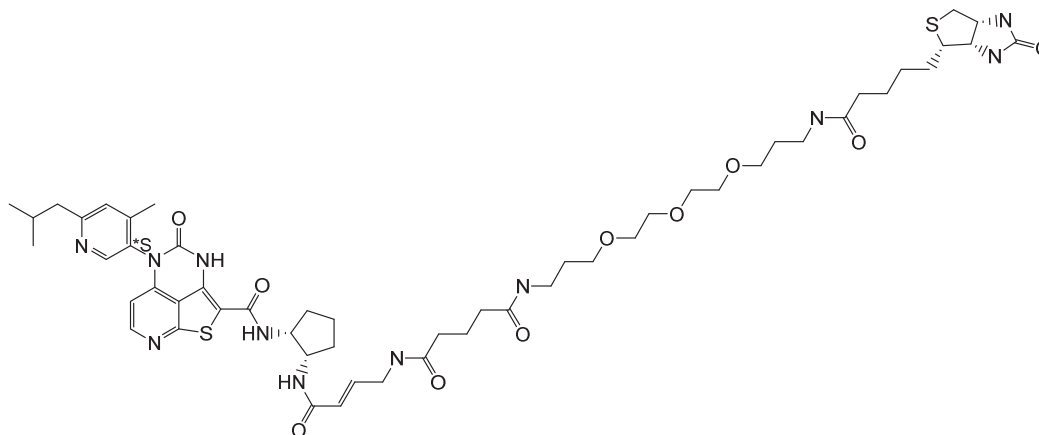
4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 1) e ciclo-hexanamina, sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_4O_3S$, 498,6; m/z encontrada, 499,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,14 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,95-7,89 (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).

Exemplo 463: N-Ciclo-hexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;.



[0941] À suspensão de ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 2, 109 mg, 0,27 mmol) em 10 mL de CH_2Cl_2 adicionou-se cloreto de oxalila (70 mg, 0,54 mmol) e uma gota de DMF, então a solução foi agitada por 2 horas a 40°C. Após concentração a vácuo até a secura, o resíduo foi dissolvido em 10 mL de CH_2Cl_2 e foi adicionada uma solução de ciclo-hexanamina (55 mg, 0,54 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. A mistura foi concentrada e purificada por ISCO usando-se MeOH/ H_2 como eluente para obter o composto do título como um sólido amarelo. (46 mg, 35% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_3S$, 484,6; m/z encontrada, 485,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 464: N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida.

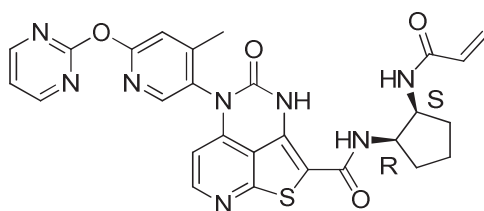


[0942] Etapa A: ((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(^{*}S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butila. A mistura de ácido (E)-4-((terc-butoxicarbonyl)amino)but-2-enoico (Intermediário 23, 333,5 mg, 1,657 mmol), N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 298, produto da etapa A, 700,0 mg, 1,507 mmol), HATU (744,6 mg, 1,959 mmol), trietilamina (456,5 mg, 4,52 mmol) em DMF (10,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e TLC mostrou que a reação foi concluída. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna por eluição com água/metanol para obter o composto alvo como um sólido amarelo claro (500 mg, 60% de rendimento).

[0943] Etapa B: N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(^{*}S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-

azanonadecil)glutaramida. ((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)carbamato de terc-butila (500 mg, 0,772 mmol) foi dissolvido em HCl 4 N em metanol (10,0 mL) e, então, agitado à temperatura ambiente por uma hora, concentrado para produzir o produto de-Boc. A mistura de ácido 5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosanoico (432,8 mg, 0,772 mmol), HATU (440,1 mg, 1,158 mmol), trietilamina (312,2 mg, 3,087 mmol) em DMF(5,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos para produzir a solução de éster ativado. Após a dissolução do produto de-Boc (5,0 mL), adicionou-se solução de éster ativado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e TLC mostrou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna por eluição com água/metanol para obter o composto alvo como um sólido branco. (350 mg, 41,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{53}H_{75}N_{11}O_{10}S_2$, 1090,4; m/z encontrada, 1090,5 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 465: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

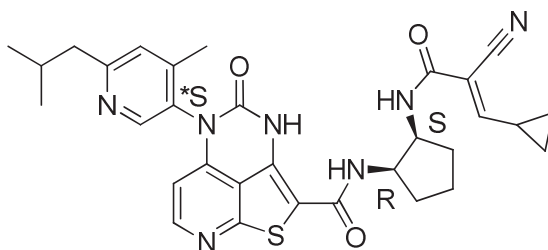


[0944] Etapa A. Ácido 5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A, C a F, usando-se amino-4-metilpiridin-2-ol e 2-cloropirimidina na etapa A.

[0945] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

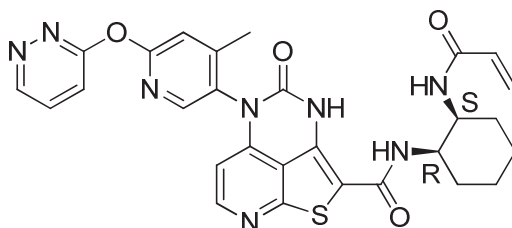
Exemplo 466: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0946] A uma solução de ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico (25 mg, 0,18 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol), e trietilamima (46 mg, 0,45 mmol) em DMF (1 mL) adicionou-se uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 298, produto da etapa A, 70 mg, 0,15 mmol) em DMF (1 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi purificada por

cromatografia de coluna rápida e então por TLC preparatória (MeOH/DCM = 1/20) para fornecer o composto do título (31 mg, 34% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{33}N_7O_3S$, 583,70; m/z encontrada, 584,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 467: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

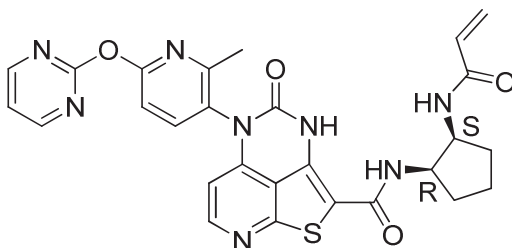


[0947] Etapa A. Ácido 5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 3,6-dicloropiridazina e 5-amino-4-metilpiridin-2-ol na etapa A.

[0948] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_8O_4S$, 570,6; m/z encontrada, 571,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD $_3$ OD): 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).

Exemplo 468: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)fenil)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

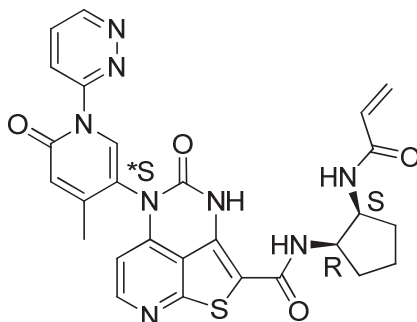


[0949] Etapa A. Ácido 5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O

composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A, C a F, usando-se 5-amino-6-metilpiridin-2-ol e 2-cloropirimidina na etapa A.

[0950] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)fenil)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 469: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



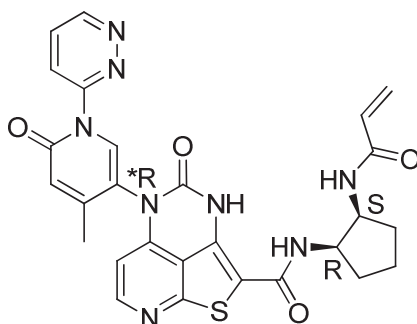
[0951] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2 aminociclopentil)acrilamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de terc-butila (363 mg, 1,42 mmol) em 4,0 N de HCl/MeOH foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e usada em bruto na etapa C sem purificação adicional.

[0952] Etapa B. Ácido 5-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 3,6-dicloropiridazina e 5-amino-4-metilpiridin-2-ol na etapa A.

[0953] Etapa C. *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (etapa A), sem desproteção com HCl/MeOH, a purificação usando cromatografia de coluna rápida forneceu o composto do título como o atropisômero **S*. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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),

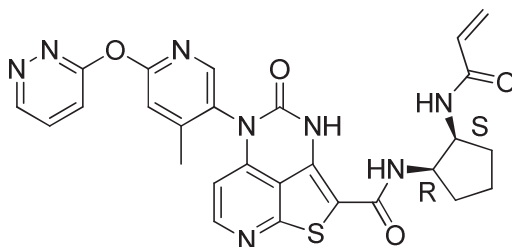
6,61-6,55 (m, 1H), 6,34 – 6,09 (m, 2H), 5,61 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,59 (m, 3H).

Exemplo 470: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0954] A cromatografia de coluna rápida do Exemplo 469, etapa B forneceu o atropisômero **R*. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 471: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0955] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (800 mg, 1,90 mmol) em HCl 4M em MeOH (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A reação foi concentrada até a secura

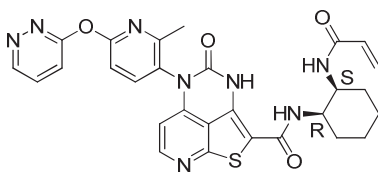
para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usado sem purificação adicional.

[0956] Etapa B: Ácido 5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O

composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, etapas A e C, usando-se 3,6-dicloropiridazina e 5-amino-4-metilpiridin-2-ol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₂N₆O₄S, 420,40; m/z encontrada, 421,0 [M+H]⁺.

[0957] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (800 mg, 1,90 mmol), trietilamina (384 mg, 3,80 mmol), e HATU (940 mg, 2,47 mmol) em DMF foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para fornecer uma solução de éster ativado. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida da etapa A, foi dissolvida em DMF e trietilamina (384 mg, 3,80 mmol) e foi adicionado à solução de éster ativado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (441 mg, 41,5% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

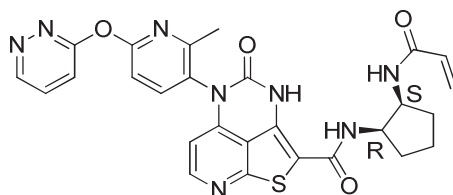
Exemplo 472: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0958] Etapa A. Ácido 5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 25, usando-se 5-amino-6-metilpiridin-2-ol e 3,6-dicloropiridazina na etapa A.

[0959] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₈O₄S, 570,6; m/z encontrada, 571,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

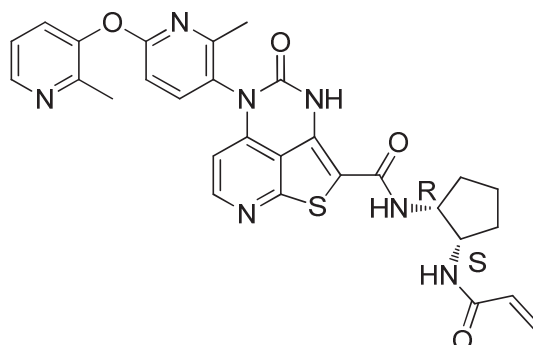
Exemplo 473: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0960] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga

ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 5-(2-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Exemplo 472, produto da etapa A) e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; *m/z* encontrada, 557,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,08-9,04 (m, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 6,32-6,15 (m, 3H), 5,65-5,56 (m, 1H), 4,53-4,34 (m, 2H), 2,27-2,21 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 3H).

Exemplo 474: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



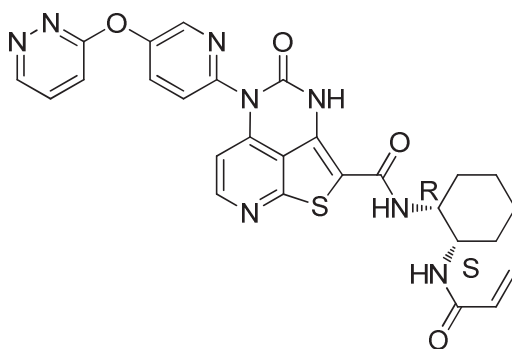
[0961] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (500 mg, 1,97 mmol) em DCM (3 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (0,387 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secar para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usada sem purificação adicional.

[0962] Etapa B: Ácido 5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e 2-metilpiridin-3-ol na

etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z encontrada, 434,0 $[M+H]^+$.

[0963] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (736 mg, 1,34 mmol), trietilamina (0,474 mL, 3,40 mmol), e HATU (742 mg, 1,95 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para fornecer uma solução de éster ativado. *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A), foi dissolvida em DMF (3 mL) e trietilamina (0,474 mL, 3,40 mmol) e foi adicionada à solução de éster ativado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (580 mg, 99,1% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrada, 570,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 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).

Exemplo 475: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

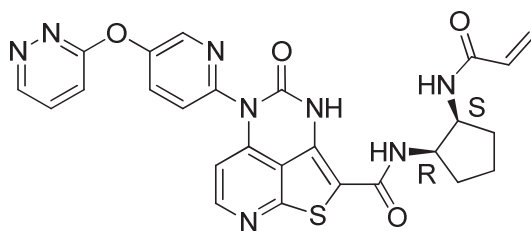


[0964] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-

di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A e C a F, usando-se 6-aminopiridin-3-ol e 3,6-dicloropiridazina em lugar de fenol e 5-fluoro-2 nitrotolueno na etapa A.

[0965] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclo-hexil]acrilamida (Intermediário 40), sem desproteção com HCl/MeOH. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

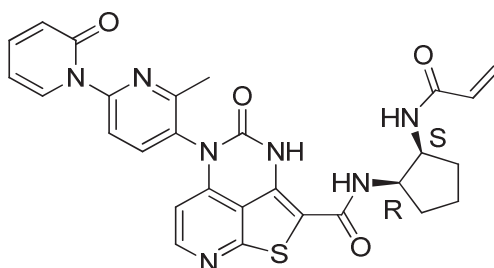
Exemplo 476: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0966] O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 1, etapa A, usando-se ácido 4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]acrilamida (Intermediário 36), (sem desproteção com HCl/MeOH). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 477: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo--4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



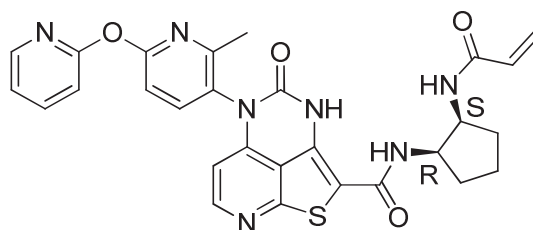
[0967] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (582 mg, 2,29 mmol) em HCl 4M foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usado sem purificação adicional.

[0968] Etapa B. Ácido 5-(6'-Metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina e piridin-2-ol em lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,1 [M+H]⁺.

[0969] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(6'-metil-2-oxo-2*H*-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo--4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (686 mg, 1,64 mmol), trietilamina (0,456 mL, 3,26 mmol), e HATU (808 mg, 2,13 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para fornecer uma solução de

éster ativado. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida (da etapa A), foi dissolvida em DMF (4 mL) e trietilamina (0,456 mL, 3,26 mmol) e foi adicionada à solução de éster ativado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (370 mg, 98,5% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 478: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

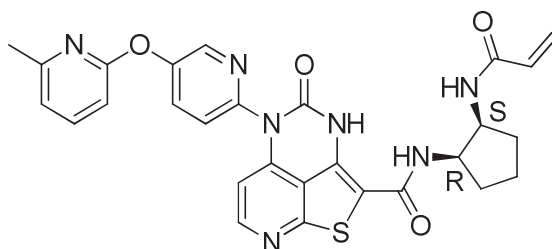


[0970] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (497 mg, 1,95 mmol) em HCl 4M foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usado sem purificação adicional.

[0971] Etapa B: Ácido 5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina e piridin-2-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,1 [M+H]⁺.

[0972] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (630 mg, 1,50 mmol), trietilamina (304 mg, 3,00 mmol), e HATU (742 mg, 1,95 mmol) em DMF (2,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para fornecer uma solução de éster ativado. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida (da etapa A), foi dissolvida em DMF (2,5 mL) e trietilamina (304 mg 3,00 mmol) e foi adicionada à solução de éster ativado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (450 mg, 53,9% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 479: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



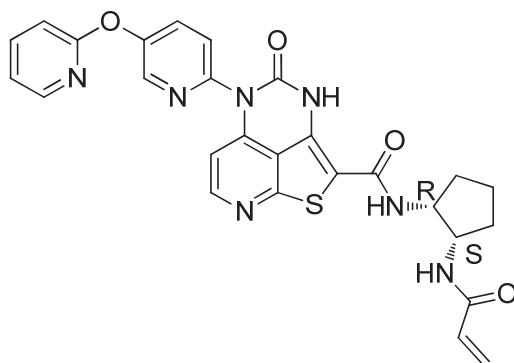
[0973] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (958 mg, 3,78 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se ácido metanossul-

fônico (402 mg, 4,19 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usada sem purificação adicional.

[0974] Etapa B: Ácido 5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se as etapas A, C a F, e usando-se 2-fluoro-6-metilpiridina e 6-aminopiridin-3-ol em lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,1 [M+H]⁺.

[0975] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (1000 mg, 1,88 mmol), trietilamina (483 mg, 4,78 mmol), e HATU (1,43 g, 3,77 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para fornecer uma solução de éster ativado. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida (da etapa A), foi dissolvida em DMF (5 mL) e trietilamina (483 mg 4,78 mmol) e foi adicionada à solução de éster ativado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (532 mg, 48,4% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ10,10 (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).

Exemplo 480: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



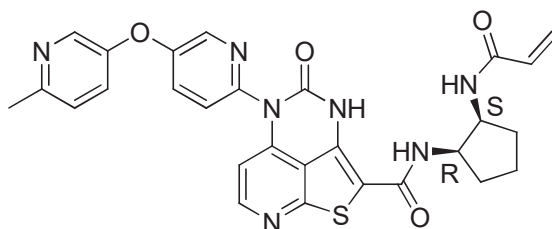
[0976] Etapla A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (504 mg, 1,98 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (381 mg, 3,97 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2,5 mL) e usada sem purificação adicional.

[0977] Etapla B: Ácido 4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se as etapas A, C a F, e usando-se 2-fluoropiridina e 6-aminopiridin-3-ol em lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₁N₅O₄S, 405,39; m/z encontrada, 406,0 [M+H]⁺.

[0978] Etapla C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (670 mg, 1,65 mmol), trietilamina, e HATU (817 mg, 2,15 mmol) em DMF (2,5 mL) adicionou-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até que LCMS

mostrou que a reação havia sido concluída. A reação foi vertida em água e o precipitado que se formou foi coletado por filtração. O sólido foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (190 mg, 21,2% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 481: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

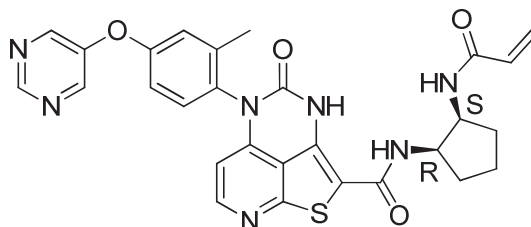


[0979] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (554 mg, 2,19 mmol) em DCM (3 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (837 mg, 8,71 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2,0 mL) e usada sem purificação adicional.

[0980] Etapa B: Ácido 5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 5-bromopirimidina e 6-metilpiridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrada, 420,0 $[M+H]^+$.

[0981] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (1,096 g, 2,614 mmol), trietilamina (1,168 g, 11,54 mmol), e HATU (1,077 g, 2,83 mmol) em DMF (3,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução foi adicionado *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A) em DMF (2,5 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente por cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH) para fornecer o composto do título (420 mg, 34,1% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 482: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



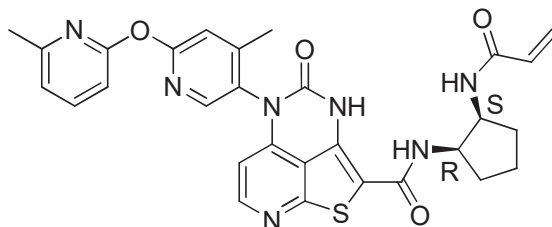
[0982] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (479 mg, 1,88 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (201 mg, 2,09 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada até a secar para fornecer

N-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usada sem purificação adicional.

[0983] Etapa B. Ácido 5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se as etapas A a F, usando-se 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e pirimidin-5-ol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,0 [M+H]⁺.

[0984] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (500 mg, 0,942 mmol), trietilamina (242 mg, 2,39 mmol), e HATU (716 mg, 1,88 mmol) em DMF (3,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A), trietilamina (242 mg, 2,39 mmol) em DMF (3,0 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente até que LCMS mostrou que a reação havia sido concluída. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (189 mg, 34,8% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 483: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



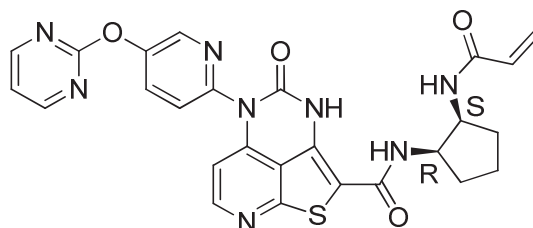
[0985] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *terc*-butila (417 mg, 1,64 mmol) em DCM (15 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (233 mg, 2,43 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usada sem purificação adicional.

[0986] Etapa B: Ácido 5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 6-metilpiridin-2-ol em lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e nenhum Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₅N₅O₄S, 433,44; m/z encontrada, 434,0 [M+H]⁺.

[0987] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (600 mg, 1,09 mmol), trietilamina (280 mg, 1,22 mmol), e HATU (748 mg, 1,97 mmol) em DMF (3,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução foi adicionado *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A) em DMF (3,0 mL) e trietilamina (280 mg, 1,22 mmol). A

mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (525 mg, 82,0% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_7O_4S$, 569,6; m/z encontrada, 570,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 484: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

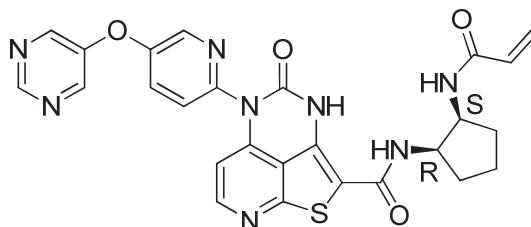


[0988] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. Uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (407 mg, 1,60 mmol) em HCl 4,0 M em dioxano (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usada sem purificação adicional.

[0989] Etapa B: Ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se as etapas A, C a F, e usando-se 2-cloropirimidina e 6-aminopiridin-3-ol em lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{18}H_{10}N_6O_4S$, 406,38; m/z encontrada, 407,0 $[M+H]^+$.

[0990] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (500 mg, 1,23 mmol), trietilamina (257 mg, 1,84 mmol), e HATU (608 mg, 1,60 mmol) em DMF (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução foi adicionado *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A) em DMF (50 mL) e trietilamina (257 mL, 1,84 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (365 mg, 54,8% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 485: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

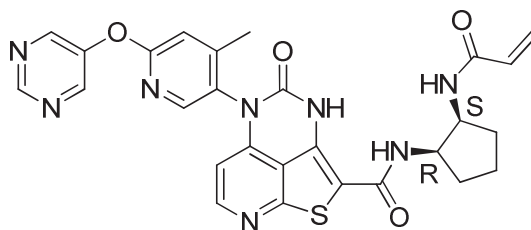


[0991] Etapa A: Ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, usando-se as etapas A a F, usando-se 5-cloro-2-nitropiridina e pirimidin-5-ol em

lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{18}H_{10}N_6O_4S$, 406,38; m/z encontrada, 407,0 $[M+H]^+$.

[0992] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (400 mg, 0,984 mmol), trietilamina (149 mg, 1,48 mmol), e HATU (486 mg, 1,28 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos para formar o éster ativado. A essa solução foi adicionado uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (Intermediário 36, 197 mg, 1,28 mmol) em DMF (1 mL) e trimetilamina (248 mg, 2,46 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por HPLC de fase reversa para fornecer o composto do título (266 mg, 49,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}N_8O_4S$, 542,6; m/z encontrada, 543,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

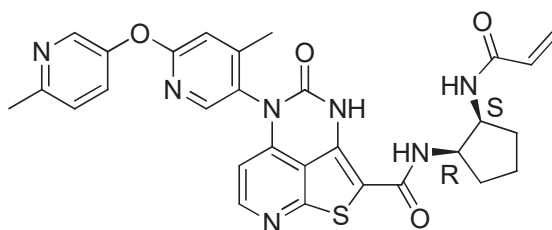
Exemplo 486: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[0993] Etapa A: Ácido 5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O

composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina e pirimidin-5-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{12}N_6O_4S$, 420,40; m/z encontrada, 421,1 $[M+H]^+$.

[0994] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (800 mg, 1,90 mmol), trietilamina (289 mg, 2,85 mmol), e HATU (9,41 mg, 2,47 mmol) em DMF (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (Intermediário 36, 382 mg, 2,47 mmol) em DMF (2 mL) e trimetilamina (481 mg, 4,76 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por HPLC de fase reversa para fornecer o composto do título (551 mg, 52,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_8O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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). Exemplo 487: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



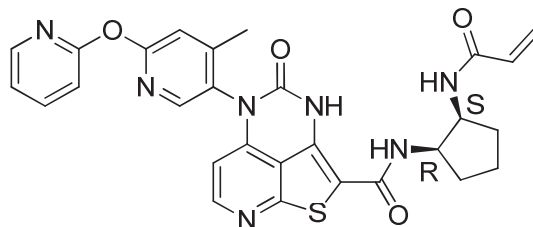
[0995] Etapa A. *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma

solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (700 mg, 2,75 mmol) em DCM (4 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (1,058 g, 11,01 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi usada sem purificação adicional.

[0996] Etapa B: Ácido 5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina e 6-metilpiridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₅N₅O₄S, 433,44; m/z encontrada, 434,0 [M+H]⁺.

[0997] 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-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (1,432 g, 3,303 mmol), trietilamina (1,476 g, 14,59 mmol), e HATU (1,361 g, 3,578 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A), em DMF (3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (600 mg, 37,9% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z encontrada, 570,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 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).

Exemplo 488: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



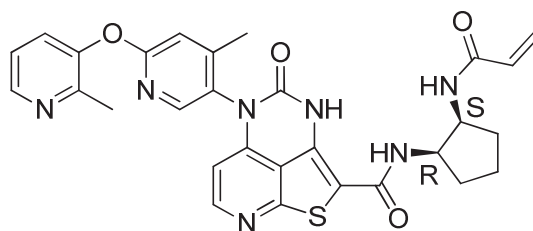
[0998] Etapa A: *N*-((1*S*,2*R*)-2-Aminociclopentil)acrilamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (509 mg, 2,00 mmol) em DCM (10 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (385 mg, 4,01 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2 mL).

[0999] Etapa B: Ácido 5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e piridin-2-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,1 [M+H]⁺.

[1000] Etapa C: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (700 mg, 1,67 mmol), trietilamina, e HATU (825 mg, 2,17 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A) e a solução foi agitada à temperatura ambiente até que LCMS mostrou que a reação foi completada. A reação foi vertida em H₂O e o precipitado que se formou

foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (380 mg, 41% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (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).

Exemplo 489: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

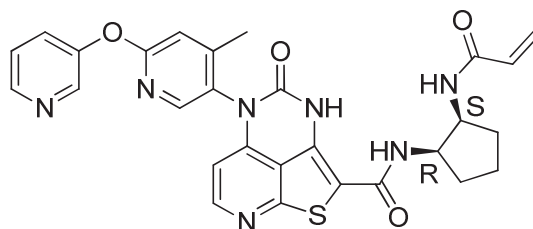


[1001] Etapa A: Ácido 5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-metilpiridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{15}N_5O_4S$, 433,44; m/z encontrada, 434,0 $[M+H]^+$.

[1002] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *terc*-butila (500 mg, 1,97 mmol) em DCM (3 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (0,387 g, 5,96 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2 mL) e trietialmina (0,474 mL, 3,40 mmol). Uma solução de ácido 5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-

il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (736 mg, 1,34 mmol), trietilamina (0,474 mL, 3,40 mmol), e HATU (742 mg, 1,95 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se a solução acima de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente com o uso de cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH) para fornecer o composto do título (636 mg, 99,5% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z encontrada, 570,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 490: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

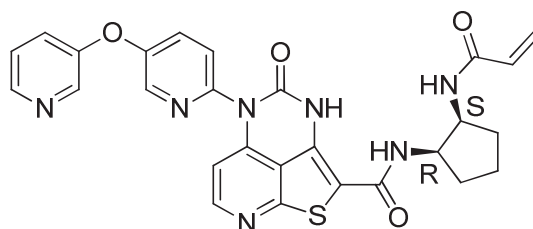


[1003] Etapa A: Ácido 5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e piridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,0 [M+H]⁺.

[1004] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pi-

ridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamato de *tert*-butila (500 mg, 1,97 mmol) em DCM (3 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (0,387 g, 5,96 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2 mL) e trietilamina (0,474 mL, 3,40 mmol). Uma solução de ácido 5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (712 mg, 1,34 mmol), trietilamina (0,474 mL, 3,40 mmol), e HATU (742 mg, 1,95 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se a solução acima de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente com o uso de cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH para fornecer o composto do título (742 mg, 99,6% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

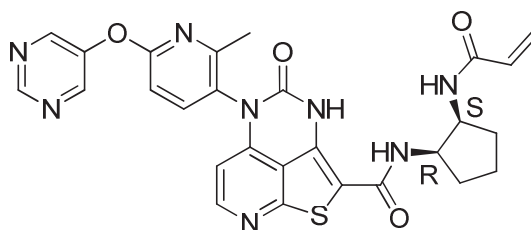
Exemplo 491: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1005] Etapa A: Ácido 4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 5-bromo-2-nitropiridina e piridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₁N₅O₄S, 405,39; m/z encontrada, 406,0 [M+H]⁺.

[1006] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)carbamatato de *terc*-butila (350 mg, 1,38 mmol) em DCM (2 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (0,387 g, 4,17 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2 mL) e trietilamina (0,332 mL, 2,38 mmol). Uma solução de ácido 4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (482 mg, 0,939 mmol), trietilamina (0,332 mL, 2,38 mmol), e HATU (520 mg, 1,37 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução foi adicionado *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (da etapa A) em DMF (2,5 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente por cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH) para fornecer o composto do título (210 mg, 40,6% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

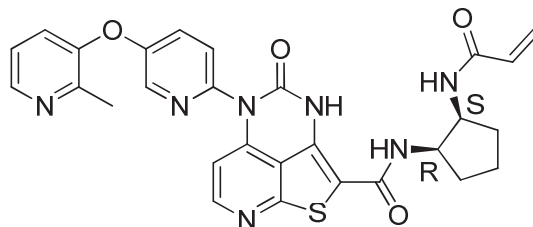
Exemplo 492: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1007] Etapa A: Ácido 5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e 2-cloropirimidin-5-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₂N₆O₄S, 420,40; m/z encontrada, 421,0 [M+H]⁺.

[1008] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (800 mg, 1,90 mmol), trietilamina (289 mg, 2,85 mmol), e HATU (941 mg, 2,47 mmol) em DMF (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (376 mg, 2,44 mmol) e trimetilamina (481 mg, 4,76 mmol) em DMF (2 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) para fornecer o composto do título (560 mg, 52,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 493: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

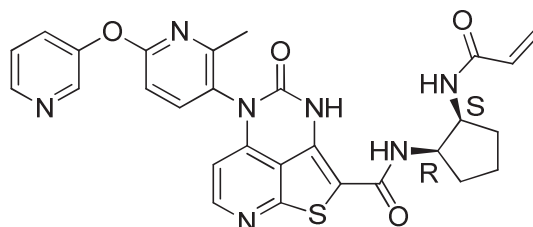


[1009] Etapa A: Ácido 5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 5-bromo-2-nitropiridina e 2-metilpiridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,0 [M+H]⁺.

[1010] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclo-hexil)carbamato de *tert*-butila (300 mg, 1,18 mmol) em DCM (2 mL) adicionou-se ácido metanossulfônico (0,232 mL, 3,58 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada até a secura para fornecer *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida, que foi dissolvida em DMF (2 mL) e trietilamina (0,284 mL, 2,04 mmol). Uma solução de ácido 5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (428 mg, 0,805 mmol), trietilamina (0,284 mL, 2,04 mmol), e HATU (445 mg, 1,17 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se a solução acima de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente com o uso de cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH para fornecer o composto

do título (400 mg, 87,9% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de $DMSO-d_6$ e CD_3OD): 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).

Exemplo 494: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

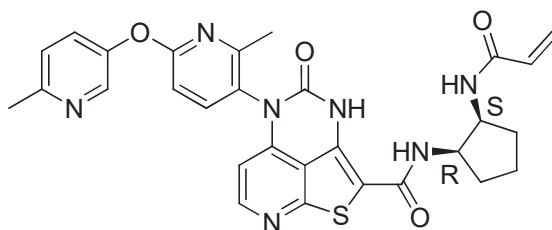


[1011] Etapa A: Ácido 5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e piridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{13}N_5O_4S$, 419,41; m/z encontrada, 420,1 $[M+H]^+$.

[1012] Etapa B: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (650 mg, 1,55 mmol), trietilamina (313 mg, 3,10 mmol), e HATU (331 mg, 0,870 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster ativado. A essa solução adicionou-se uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (303 mg, 1,97 mmol) e trimetilamina (894 mg, 8,85 mmol) em DMF (5 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos.

A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente por cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH) para fornecer o composto do título (480 mg, 55,7% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 495: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

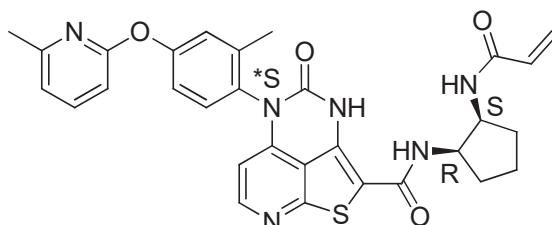


[1013] Etapa A: Ácido 5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 15, usando-se 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e 6-metilpiridin-3-ol na etapa A, sem Cu. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₃N₅O₄S, 419,41; m/z encontrada, 420,1 [M+H]⁺.

[1014] Etapa B: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido 5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (1000 mg, 2,31 mmol), trietilamina (466 mg, 4,61 mmol), e HATU (1315 mg, 3,460 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos para formar o éster

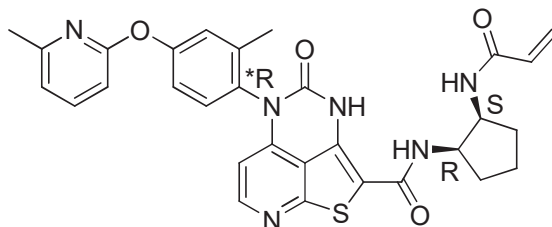
ativado. A essa solução adicionou-se uma solução de *N*-((1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil)acrilamida (485 mg, 3,15 mmol) e trimetilamina (1472 mg, 14,57 mmol) em DMF (5 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi purificada por cromatografia de coluna rápida (MeOH/H₂O) e novamente por cromatografia de coluna rápida (DCM/MeOH) para fornecer o composto do título (781 mg, 59,4% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,6; m/z encontrada, 570,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 496: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5(**S*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



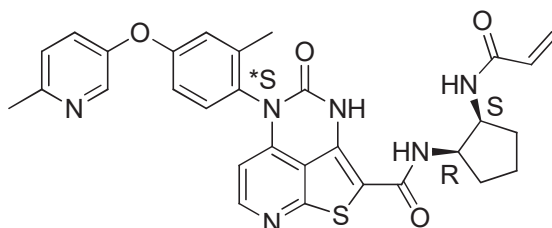
[1015] A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 368) forneceu o atropisômero **S*. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

Exemplo 497: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1016] A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 368) forneceu o atropisômero **R*. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

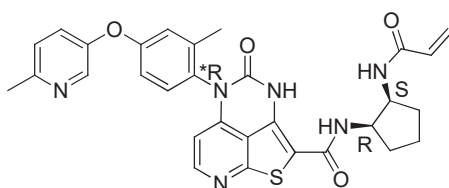
Exemplo 498: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5(**S*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1017] Coluna SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 384) forneceu o composto do título como o atropisômero **S*. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada,

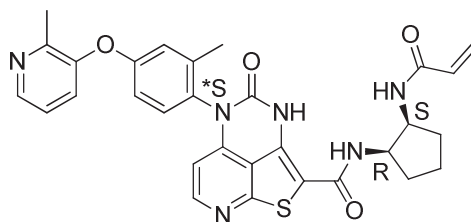
569,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 13,0, 4,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 6,47 - 6,24 (m, 2H), 6,14 (dd, *J* = 16,8, 10,3 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,24 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,37 - 1,58 (m, 9H).

Exemplo 499: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1018] Coluna SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 384) forneceu o composto do título como o atropisômero **R*. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

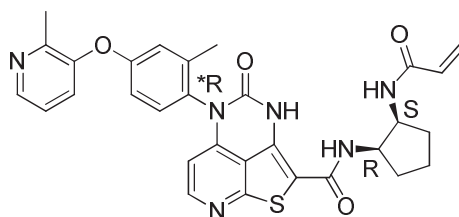
Exemplo 500: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5(**S*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1019] A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-

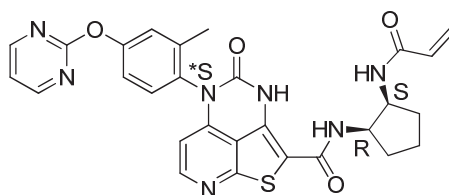
H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 367) forneceu o atropisômero **S*. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

Exemplo 501: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1020] A purificação SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 μ m, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 367) forneceu o atropisômero **R*. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; *m/z* encontrada, 569,3 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

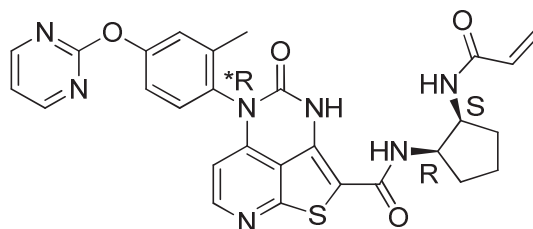
Exemplo 502: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1021] A separação quiral de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-

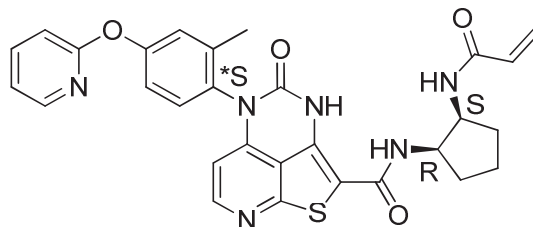
(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 224) usando-se coluna SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) para fornecer o atropisômero *S. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (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).

Exemplo 503: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



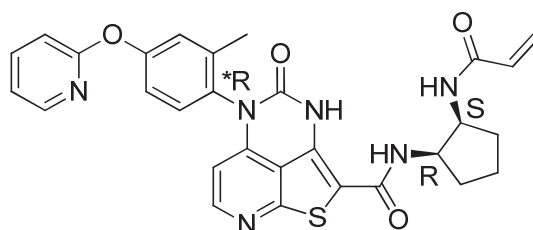
[1022] A separação quiral de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 224) usando-se coluna SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) para produzir o atropisômero **R*. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

Exemplo 504: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**S*)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1023] A purificação por coluna SFC quiral (fase estacionária: CHI-RALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 220) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

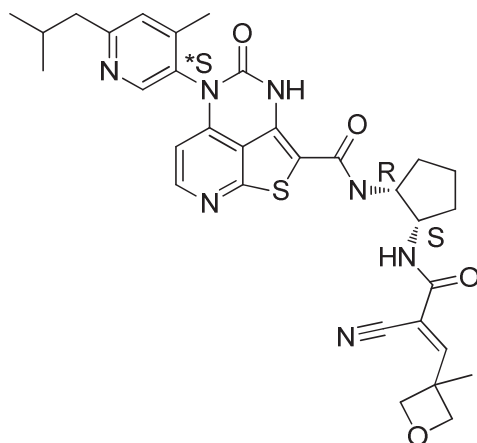
Exemplo 505: *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(**R*)-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1024] A purificação por coluna SFC quiral (fase estacionária: CHI-RALCEL AS-H, 5 µm, 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) de *N*-((1*R*,2*S*)-2-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 220) forneceu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,3 [M+H]⁺.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 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).

Exemplo 506: N -((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido)ciclopentil)-5-($^*S$)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

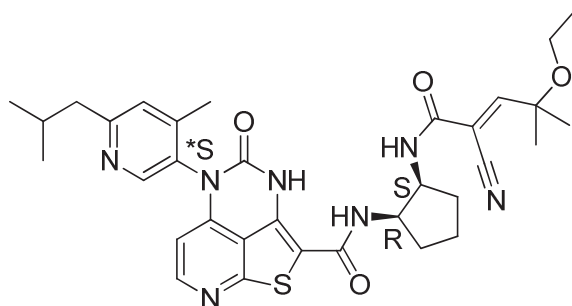


[1025] Etapa A: N -((1*R*,2*S*)-2-(2-Cuanoacetamido)cuclopentul)-5-($^*S$)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de N -((1*R*,2*S*)-2-aminocyclopentyl)-5-($^*S$)-(6-isobutyl-4-metilpyridin-3-yl)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 298, produto da etapa A, 500 mg, 0,998 mmol), 2,5-dioxopirrolidin-1-il-2-cianoacetato (273 mg, 1,50 mmol), trietilamina (202 mg, 2,00 mmol), e DCM (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para o acetato composto do título (359 mg, 67,7% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$, 531,63; m/z encontrada, 532,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1026] Etapa B: N -((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido)ciclopentil)-5-($^*S$)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução

de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-cianoacetamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,226 mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldeído (68 mg, 0,68 mmol), piperidina (0,3 mL), ácido acético (0,1 mL), peneiras moleculares de 4A (0,5 g), e dioxano (5 mL) foi agitada sob refluxo durante 1 h. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (99 mg, 71% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₅N₇O₄S, 613,73; *m/z* encontrada, 614,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (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).

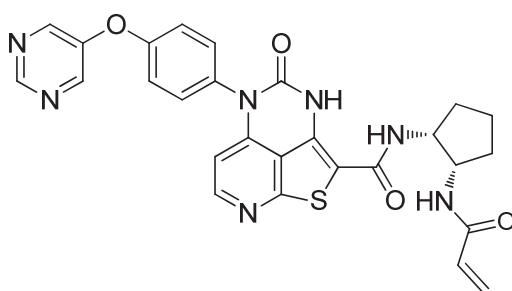
Exemplo 507: *N*-((1*R*,2*S*)-2-((*E*)-2-Ciano-4-etoxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1027] A uma solução de *N*-((1*R*,2*S*)-2-(2-cianoacetamido)ciclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 506, produto da etapa A, 250 mg, 0,470 mmol), 2-etoxi-2-metilpropanal (109 mg, 0,941 mmol), e ácido acético (50 µL) em dioxana (5 mL) adicionou-se piperidina (150 µL) e a solução foi aquecida sob refluxo durante 1 hora. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título (71 mg, 23% de rendimento) como um sólido amarelo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): d

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).

Exemplo 508: N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[1028] Etapa A. Ácido 4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga ao Intermediário 1, etapas A, C a F, usando-se 5-bromopirimidina e 4-aminofenol na etapa A.

[1029] Etapa B. N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. ((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 36, produto da etapa A, 301 mg, 1,18 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 , MsOH (227,6 mg, 2,37 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante duas horas, então o solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi dissolvido em DMF, foi adicionado no solvente de ácido 4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (400 mg, 0,98 mmol) e HATU (488 mg, 1,28 mmol) e trietilamina em DMF, após LCMS mostrou que a reação estava concluída, foi agitada em água, o sólido formado foi filtrado e purificado por coluna de gel de sílica (DCM/EA/MeOH=2000/1000/20) para fornecer o composto de título como um sólido marrom. (310 mg, 58%). MS

(ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, 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).

[1030] Ensaio de ligação lanthascreen de quinase BTK: Um ensaio de ligação lanthascreen de quinase BTK monitora a ligação do composto ao domínio de quinase BTK não fosforilado (UP-BTK), competindo com um marcador fluorescente identificado. O UP-BTK, que consiste no domínio quinase da proteína BTK não fosforilada (389-659aa), foi produzido em um sistema de expressão de baculovírus/inseto. Em uma placa de 384 cavidades, 2 ng de BTK humano marcado com GST (389-659aa) foram incubados com o composto, 50 nM de Tracer 236 e 2 nM de anticorpo anti-GST durante 60 minutos com o uso de um ensaio Lanthascreen™ otimizado. Após 60 minutos, as placas foram lidas a 340 nM e 615/665 nM em um Infinite F500 (Tecan). Os dados foram analisados usando-se Xlfit™ versão 5.3 de ID Business Solutions (Guildford), Microsoft Excel add-in. pIC_{50} refere-se ao log negativo do IC_{50} em molar.

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC_{50}
1	N-((1S,4S)-4-Acridamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,61
2	N-((1R,3S)-3-Acridamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,36
3	N-((1S,4S)-4-Acridamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,42
4	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,73
5	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,69
6	N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,48

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
7	N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,31
8	N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,95
9	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,41
10	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,35
11	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,24
12	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,03
13	N-((1R,4R)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,94
14	N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,30
15	N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,21
16	N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,14
17	N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,92
18	N-((1R,4R)-4-Metoxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,99
19	N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,63
20	N-((1S,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,02
21	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,85
22	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,13
23	N-((1S,4S)-4-Cianamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,77
24	N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-	6,59

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
25	N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
26	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,69
27	N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,96
28	N-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,67
29	N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,81
30	N-((1r,3s,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,36
31	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
32	N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,12
33	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,98
34	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,91
35	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,87
36	N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,72
37	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,68
38	N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,68
39	N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,51
40	N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,40
41	N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-	6,37

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
42	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,24
43	N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,23
44	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,17
45	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,14
46	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,14
47	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,12
48	N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,12
49	N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,12
50	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,07
51	N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,01
52	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,01
53	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,95
54	N-((1S,2S)-2-Formamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,90
55	N-((1S,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,88
56	N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,77
57	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,65
58	N-((1S,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,51

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
59	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,46
60	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclohexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,40
61	N-((1R,2R)-2-Hidroxíciclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,36
62	N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,29
63	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclohexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,85
64	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,28
65	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclohexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,20
66	N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,56
67	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,41
68	N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,78
69	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,73
70	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,69
71	N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,38
72	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,02
73	N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,00
74	N-((1S,3R)-3-Hidroxíciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,07

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
75	N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,30
76	N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,88
77	N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,61
78	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,55
79	N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,47
80	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,42
81	N-Ciclopentil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,03
82	N-Ciclopentil-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,35
83	N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,60
84	N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,21
85	N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,67
86	N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,64
87	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,87
88	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,89
91	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,31

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
92	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,91
93	5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,99
94	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,59
95	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,14
96	N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,11
97	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,70
98	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,10
99	N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,03
100	N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,86
101	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,95
102	N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,50
103	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,40
104	N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,37
105	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,11
106	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,06
107	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-	8,25

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
108	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,56
109	N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,85
110	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,23
111	N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,68
112	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,04
113	N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,88
114	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,81
115	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,57
116	N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,30
117	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,80
118	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,12
119	N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,61
120	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,54
121	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,57
122	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,18
123	N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-	7,07

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
124	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,71
125	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,11
126	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,13
127	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,56
128	N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,10
129	N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,39
130	N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,17
131	N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,40
132	N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,27
133	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,13
134	N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,76
135	N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,82
136	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,52
137	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,49

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
138	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,49
139	N-((1R,3R)-3-Hidroxíciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,23
140	N-((1R,2S)-2-Hidroxíciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,15
141	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,01
142	N-((1R,3S)-3-Hidroxíciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,87
143	N-((1S,3S)-3-Hidroxíciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,75
144	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxíciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,69
145	N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,69
146	N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
147	trans-N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,63
148	N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,47
149	N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,45
150	((1R,3S)-3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila;	6,40
151	trans-((1R,4R)-4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de terc-butila;	6,33
152	N-((1-Hidroxíciclo-hexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,25
153	N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,44

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
154	N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,36
155	N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,35
156	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,26
157	N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,19
158	N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,11
159	4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
160	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
161	5-(4-Isopropoxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
162	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
163	((1S,4S)-4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de terc-butila;	5,43
164	N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,19
165	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,30
166	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipiridin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,13
167	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,34

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
168	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,10
169	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,26
170	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;	7,02
171	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-xamida;	8,19
172	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,35
173	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-xamida;	8,02
174	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfe-nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-xamida;	8,28
175	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,05
176	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,78
177	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,49
178	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,28
179	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,37
180	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,94
181	N-((1R,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,33
182	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,66
183	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-xamida;	7,58

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
184	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,55
185	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,56
186	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(R)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,62
187	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,30
188	N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,11
189	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,23
190	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(R)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,10
191	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,95
192	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,92
193	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,09
194	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,89
195	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(S)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,55
196	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,12
197	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,48
198	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,98
199	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,13

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
200	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,18
201	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,32
202	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,90
203	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,06
204	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,03
205	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,62
206	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,33
207	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,53
208	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
209	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,31
210	N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,19
211	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,92
212	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,49
213	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,30
214	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,85

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
215	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,13
216	N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,44
217	N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,44
218	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,76
219	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,94
220	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,16
221	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,29
222	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,91
223	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,81
224	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,46
225	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,66
226	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,85
227	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,76
228	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,34

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
229	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,29
230	N-((1S,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,24
231	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,56
232	N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,05
233	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,85
234	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2H-pirran-4-il)oxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,76
235	N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,44
236	N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,00
237	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,56
238	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isopropoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,95
239	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,47
240	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,72
241	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,26
242	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,04
243	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,85
244	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-	6,66

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
245	N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,73
246	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,84
247	N-((1S,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
248	5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,98
249	5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,90
250	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,75
251	N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,71
252	N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,63
253	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,63
254	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,55
255	N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,51
256	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,48
257	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,47

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
258	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
259	N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,45
260	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,45
261	N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,42
262	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,39
263	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,38
264	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,26
265	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,24
266	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-ciclobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,21
267	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,21
268	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,20
269	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,00
270	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
271	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
272	N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
273	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
274	N-((1S, S)-3-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
275	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
276	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
277	N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
278	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
279	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
280	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
281	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
282	N-((1S,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
283	N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
284	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
285	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
286	N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
287	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
288	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
289	cis N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-	5,77

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica;	
290	trans N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica;	5,65
291	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,60
292	N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,38
295	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,39
296	N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,39
297	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,53
298	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,09
299	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,19
300	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(S)-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,27
301	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,97
302	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,23
303	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,40
304	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,48
305	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-	7,84

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
306	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,04
307	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,58
308	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,78
309	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,91
310	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,04
311	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,57
312	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,01
313	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,83
314	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,14
315	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,50
316	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,33
317	5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,74
318	N-((1*R,2*S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,46
319	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,21
320	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-	7,23

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
321	N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,71
322	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,81
323	N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,13
324	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,90
325	5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,07
326	5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,72
327	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,98
328	N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,58
329	N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,85
330	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,69
331	N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
332	N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,60
333	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,50
334	N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,81
335	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,38

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
336	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,01
337	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,42
338	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,39
339	N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,28
340	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,26
341	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,23
342	5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,12
343	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,11
344	N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,11
345	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,09
346	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,07
347	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,06
348	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,00
349	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
350	N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-	<6

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
351	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
352	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
353	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
354	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
355	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,61
356	N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
357	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,98
358	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,44
359	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,05
360	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,26
361	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,94
362	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
363	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,31
364	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
365	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,93
366	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,07
367	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,54
368	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,13
369	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,06
370	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,79
371	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,23
372	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,93
373	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,25
374	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,82
375	N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-	6,92

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
376	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,81
377	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,83
378	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,39
379	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,80
380	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,20
381	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,75
382	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,68
383	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,45
384	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,54
385	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,98
386	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)oxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,09
387	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,16
388	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionami-	7,64

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	dociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
389	N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,30
390	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,04
391	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,86
392	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,34
393	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,74
394	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentiloxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,70
395	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
396	N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
397	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,62
398	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,56
399	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,51
400	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,46
401	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-iloxi)fe-	6,39

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
402	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,38
403	N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,26
404	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,21
405	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,16
406	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,13
407	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,05
408	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
409	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
410	N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
411	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
412	5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
413	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
414	N-((1S,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
415	N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
416	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
417	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	5,89
418	(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)propionamida;	5,80
419	(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida;	5,79
420	(S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	5,73
421	(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	5,66
422	N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,72
423	5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,75
424	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,76
425	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridazin-3-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,67
426	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,20
427	N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,88

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
428	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,67
429	N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
430	N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,17
431	N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,68
432	N-((1r,4r)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,45
433	(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilcamida;	7,01
434	(R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilcarboxamida;	6,29
435	(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilcarboxamida;	6,15
436	(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilcarboxamida;	6,09
437	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,38
438	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,02
439	N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,53
440	N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,07
441	N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,01

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
442	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,84
443	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,74
444	N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,73
445	N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,73
446	N-((1S,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,72
447	N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,67
448	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
449	N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,51
450	N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,47
451	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,40
452	N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,38
453	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,32
454	N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,21
455	N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
456	N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
457	N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,81
458	N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,53
459	N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,13
460	5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-N-ciclo-hexil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,78
461	N-(5-(4-(3-((2-Cianofenoxi)metil)fenoxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)ciclopropanocarboxamida;	6,46
462	N-Ciclo-hexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,33
463	N-Ciclo-hexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,22
464	N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanona-decil)glutaramida;	6,64
465	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,25
466	N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,63
467	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
468	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,52
476	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,20
477	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-	6,85

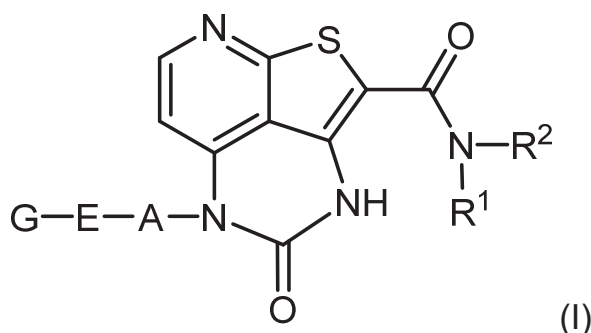
Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
	carboxamida;	
478	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,64
479	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,54
480	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,59
481	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,33
482	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,79
483	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,49
484	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,93
485	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,59
486	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,39
487	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,87
488	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,62
489	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,03

Ex #	Nome do composto	BTK_I_ ligação pIC50
490	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,40
491	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,43
492	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,66
493	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,32
494	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,37
495	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)oxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e	6,63
508	N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.	7,48

Aspectos

[1031] A revelação também se refere aos seguintes aspectos:

Aspecto 1. Um composto da Fórmula I:



na qual:

R¹ é H ou alquila C₁₋₆;

R² –alquilC₀₋₆cicloalquila opcionalmente substituída com 1, 2, ou 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em –NR⁸-C(O)-

$C(R^3)=CR^4(R^5)$; $-NR^6R^7$; $-OH$; $-CN$; oxo; $-O$ -alquila C_{1-6} ; halogênio; $-al$ -quila C_{1-6} ; $-haloalquila C_{1-6}$; $-alquilC_{1-6}-OH$; $-cicloalquila C_{3-6}$; $-alquilarila C_{1-6}$;

$-SO_2alquila C_{1-6}$; $-SO_2alquenila C_{2-6}$; $-NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$; $-NR^8-C(O)-alquila C_{1-6}$;

$-NR^8-C(O)-O-alquila C_{1-6}$; $-NR^8-C(O)-cicloalquila C_{3-6}$; $-NR^8-C(O)H$;

$-NR^8-C(O)-cicloalquila C_{3-6}$; $-NR^8-C(O)-haloalquila C_{1-6}$; $-NR^8-C(O)-alquinila$;

$-NR^8-C(O)-arila C_{6-10}$; $-NR^8-C(O)-heteroarila$; $-NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-CN$;

$-NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-OH$; $-NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-SO_2-alquila C_{1-6}$;

$-NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-NR^6R^7$; $-NR^8-C(O)-alquilC_{1-6}-O-alquila C_{1-6}$ sendo que o $alquilC_{1-6}$ é opcionalmente substituído com $-OH$, O -alquila C_{1-6} , ou $-NR^6R^7$; e

$-^8-C(O)-alquilC_{0-6}-heterocicloalquila$ em que o $alquilC_{0-6}$ é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com $-alquila C_{1-6}$;

em que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente H ; $-alquila C_{1-6}$; $-cicloalquilC_{3-6}$, $-C(O)H$, e CN ;

R^3 é H , $-CN$; halogênio; $-haloalquila C_{1-6}$; ou $-alquila C_{1-6}$;

R^4 e R^5 , cada, independentemente H , $-alquilC_{0-6}-NR^6R^7$; $-alquilC_{1-6}-OH$;

$-alquilC_{0-6}-cicloalquila C_{3-6}$ opcionalmente substituída com $alquila C_{1-6}$; halogênio;

$-alquila C_{1-6}$; $-O-alquila C_{1-6}$; $-alquilC_{1-6}-O-alquila C_{1-6}$;

$-alquilC_{1-6}-NH-alquilC_{0-6}-O-alquila C_{1-6}$; $-alquilC_{0-6}-heterocicloalquila$ opcionalmente substituída com $-C(O)-alquila C_{1-6}$ ou $-alquila C_{1-6}$; $-alquilC_{1-6}-NHSO_2-alquila C_{1-6}$;

-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -NHC(O)-alquila C₁₋₆; e -grupo conector-PEG-Biotina;

R⁸ é H ou alquila C₁₋₆;

A é uma ligação; piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d][1,3]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; pirazolila; em que A é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em -alquilaC₁₋₆; halogênio; -SF₅; -O-alquila C₁₋₆; -C(O)-alquila C₁₋₆; e -haloalquila C₁₋₆;

E é -O-; uma ligação; -C(O)-NH-; -CH₂-; ou -CH₂-O-;

G é H; -cicloalquila C₃₋₆; -fenila; -tiofenila; -alquila C₁₋₆; -pirimidinila; -piridila; -piridazinila;

-benzofuranila; -haloalquila C₁₋₆; -heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio;

-fenil-CH₂-O-fenila; -alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -NR⁶R⁷; -SO₂alquila C₁₋₆; ou

-OH; sendo que a fenila; piridila; piridazinila; benzofuranila; ou tiofenila opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio; -alquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -O-haloalquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -O-alquila C₁₋₆;

-CN; -OH; -alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -C(O)-NR⁶R⁷; ou -C(O)-alquila C₁₋₆;

ou um estereoisômero ou variante isotópica do mesmo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[1032] Aspecto 2. O composto do aspecto 1, em que R¹ é H.

[1033] Aspecto 3. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que R² é ciclopentila.

[1034] Aspecto 4. O composto de um qualquer um dos aspectos an-

teriores, em que R^2 é substituído com 1 ou 2 substituintes, de preferência R^2 é substituído com 1 substituinte.

[1035] Aspecto 5. O composto do aspecto 4 em que R^2 é substituído com oxo.

[1036] Aspecto 6. O composto do aspecto 4 ou do aspecto 5, em que R^2 é substituído com halogênio; -CN; -OH; -CN; -alquila C_{1-6} ; -alquil C_{1-6} -OH; -O-alquila C_{1-6} ; -cicloalquila C_{3-6} ; ou -alquilarila C_{1-6} .

[1037] Aspecto 7. O composto, de qualquer um dos aspectos 4 a 6, em que R^2 é substituído com $-NR^8-C(O)H$; $-NR^8-C(O)$ -alquila C_{1-6} ; $-NR^8-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} ; $-NR^8-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} ;

$-NR^8-C(O)$ -alquinila; $-NR^8-C(O)$ -arila C_{6-10} ; $-NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -CN; $-NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -OH;

$-NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -SO₂-alquila C_{1-6} ; $-NR^8-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} ; $-NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -NR⁶R⁷; $-NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} sendo que o alquil C_{1-6} - é opcionalmente substituído com -OH, O-alquila C_{1-6} , ou - NR⁶R⁷.

[1038] Aspecto 8. O composto de qualquer um dos aspectos 4 a 7, em que R^2 é substituído com

$-NR^8-C(O)$ -heteroarila ou $-NR^8-C(O)$ -alquil C_{0-6} -heterociclcoalquila em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com -alquil C_{1-6} .

[1039] Aspecto 9. O composto de qualquer um dos aspectos 4 a 8 em que R^2 é substituído com -SO₂alquila C_{1-6} ; $-NR^8-C(O)$ -alquil C_{1-6} -SO₂-alquila C_{1-6} ; ou -SO₂alquenila C_{2-6} .

[1040] Aspecto 10. O composto de qualquer um dos aspectos 4 a 9, em que R^2 é substituído com $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$.

[1041] Aspecto 11. O composto do aspecto 10, em que R^8 é H.

[1042] Aspecto 12. O composto do aspecto 10 ou do aspecto 11, em que R^3 é H.

[1043] Aspecto 13. O composto do aspecto 10 ou do aspecto 11,

em que R^3 é $-\text{CN}$.

[1044] Aspecto 14. O composto do aspecto 10 ou do aspecto 11, em que R^3 é F ou Cl.

[1045] Aspecto 15. O composto de qualquer um dos aspectos 10 a 14, em que um dentre R^4 e R^5 é H.

[1046] Aspecto 16. O composto de qualquer um dos aspectos 10 a 15, em que R^4 é H e R^5 é H.

[1047] Aspecto 17. O composto de qualquer um dos aspectos 10 a 14, em que um dentre R^4 e R^5 é halogênio; -alquila C_{1-6} ; -O-alquila C_{1-6} ; -alquil C_{0-6} -cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} ; ou -alquil C_{1-6} -OH.

[1048] Aspecto 18. O composto de qualquer um dos aspectos de 10 a 14, em que um dentre R^4 e R^5 é -alquil C_{0-6} - NR^6R^7 , -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 , ou -alquil C_{1-6} -NH-O-alquila C_{1-6} .

[1049] Aspecto 19. O composto de qualquer um dos aspectos de 10 a 14, em que R^4 e R^5 é

-alquil C_{0-6} -heterocicloalquila opcionalmente substituída com $-\text{C}(\text{O})$ alquila C_{1-6} ou $-\text{C}(\text{O})$ alquila C_{1-6} ; ou

-alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} .

[1050] Aspecto 20. O composto de qualquer um dos aspectos 10 a 14, em que um dentre R^4 e R^5 é -NHC(O)-alquila C_{1-6} .

[1051] Aspecto 21. O composto de qualquer um dos aspectos de 10 a 14, em que um dentre R^4 e R^5 é -alquil C_{1-6} - NHSO_2 -alquila C_{1-6} ou -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} .

[1052] Aspecto 22. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que A é fenila.

[1053] Aspecto 23. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 21, em que A é piridila.

[1054] Aspecto 24. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 21, em que A é pirimidila.

- [1055] Aspecto 25. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 21, em que A é pirazinila.
- [1056] Aspecto 26. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 21, em que A é piridazinila.
- [1057] Aspecto 27. O composto de qualquer um dos aspectos 22 a 26, em que A é substituído com 1 ou 2 substituintes.
- [1058] Aspecto 28. O composto do aspecto 27, em que A é substituído com -alquila C₁₋₆, de preferência -CH₃.
- [1059] Aspecto 29. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que E é O.
- [1060] Aspecto 30. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 28, caracterizado pelo fato de que E é uma ligação.
- [1061] Aspecto 31. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é alquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆.
- [1062] Aspecto 32. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -alquila C₁₋₆ ou -cicloalquila C₃₋₆.
- [1063] Aspecto 33. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -NR⁶R⁷ ou -OH.
- [1064] Aspecto 34. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio.
- [1065] Aspecto 35. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é alquila -SO₂-alquila C₁₋₆.
- [1066] Aspecto 36. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -fenila.
- [1067] Aspecto 37. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -piridila.
- [1068] Aspecto 38. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -pirimidinila ou piridazinila.

[1069] Aspecto 39. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é –benzofuranila ou –tiofenila.

[1070] Aspecto 40. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 30, em que G é -fenil-CH₂-O-fenila.

[1071] Aspecto 41. O composto de qualquer um dos aspectos 36 a 40, em que G é substituído com 1 ou 2 substituintes.

[1072] Aspecto 42. O composto do aspecto 41 em que G é substituído com halogênio.

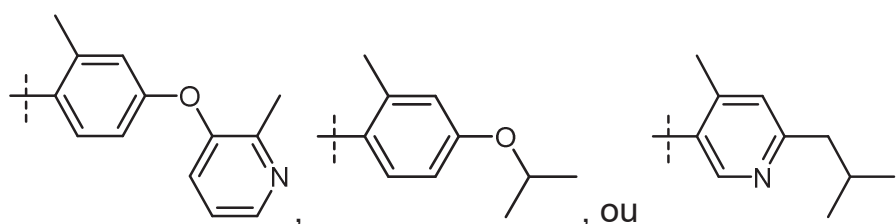
[1073] Aspecto 43. O composto do aspecto 41 ou 42, em que G é substituído com -alquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -O-haloalquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; ou -C(O)-alquila C₁₋₆.

[1074] Aspecto 44. O composto de qualquer um dos aspectos 41 a 43, em que G é substituído com –CN.

[1075] Aspecto 45. O composto de qualquer um dos aspectos 41 a 44, em que G é substituído com –OH.

[1076] Aspecto 46. O composto de qualquer um dos aspectos 41 a 45, em que G é substituído com -C(O)-NR⁶R⁷.

[1077] Aspecto 47. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 21, em que A-E-G é

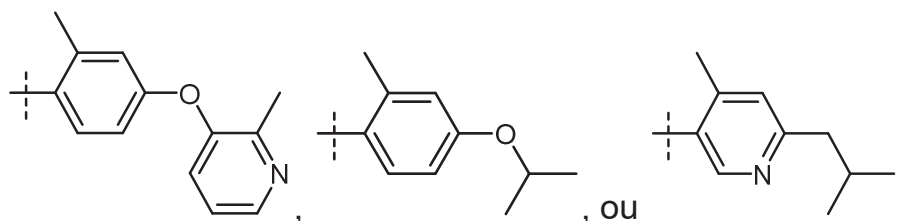


[1078] Aspecto 48. O composto do aspecto 1, em que R¹ é H; R² é alquilC₀ciclopentila substituída com 1 ou 2 substituintes, sendo que um dos substituintes é NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), em que R³, R⁴, e R⁵ são, cada, H; A é fenila ou piridila substituída com –CH₃; E é O ou uma ligação; e G é fenila ou alquila C₁₋₆.

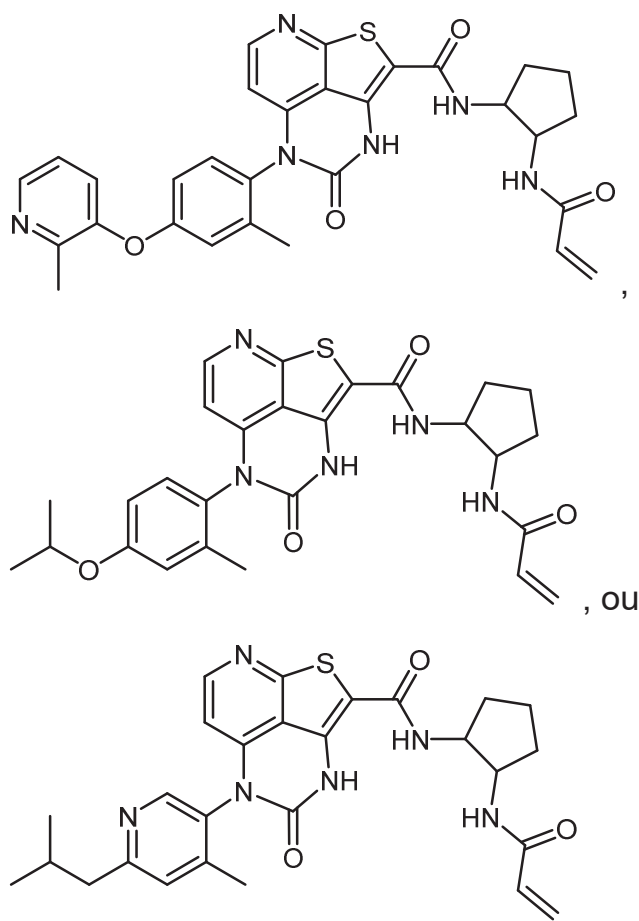
[1079] Aspecto 49. O composto do aspecto 48, em que R² é substituído com 1 substituinte que é



[1080] Aspecto 50. O composto do aspecto 48 ou 49, em que A-E-G é



[1081] Aspecto 51. O composto de qualquer um dos aspectos 48, 49 ou 50, em que o composto da Fórmula I é



[1082] Aspecto 52. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, que é um sal farmaceuticamente aceitável.

[1083] Aspecto 53. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma excipiente farmaceuticamente aceitável.

[1084] Aspecto 54. Um método de inibição da proteína quinase de Bruton que compreende colocar a quinase em contato com um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 51.

[1085] Aspecto 55. Um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[1086] Aspecto 56. Um método do aspecto 55, em que o câncer é linfoma de células de manto, leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia ou mieloma múltiplo.

[1087] Aspecto 57. Um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[1088] Aspecto 58. Um método de tratamento de um distúrbio "pênfigo" ou um distúrbio "penfigoide" em um paciente, que compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[1089] Aspecto 59. Um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[1090] Aspecto 60. Um método de fabricação de um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 51, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[1091] Aspecto 61. Um composto, conforme representado nesta revelação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,4R)-4-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Hidroxíciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Hidroxíciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,4R)-4-Metoxicíciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,2S)-2-Hidroxíciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Cianamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1R,3S)-3-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-((1RS,2RS)-2-Hidroxíciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
N-Ciclopentil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1r,3s,5R,7S)-3-Hidroxiadamantan-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,2RS)-2-Hidroxiciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Formamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-2-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(4-(metilamino)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(Dimetilamino)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(metilamino)but-2-enamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-((E)-4-Aminobut-2-enamido)ciclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S)-3-(metilamino)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-Ciclopentil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-Ciclopentil-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,4R)-4-Hidroxiciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-

di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-((*E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1S,4S)-4-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(rac-(1,3-cis)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-(Dimetilamino)ciclo-hexil)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-(2-(dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acridamidociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acridamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1RS,3RS)-3-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acridamidociclopentil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2S)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,4S)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-(trans-(1R,4R)-4-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 trans-N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 ((1R,3S)-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)carbamato de terc-butila;
 trans-((1R,4R)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de terc-butila;
 N-((1-Hidroxiciclo-hexil)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-((E)-4-(Dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Hidroxiciclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-((1S,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-((1S,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

((1S,4S)-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclo-hexil)carbamato de terc-butila;

N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-(3-Cloropropanamido)ciclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3R)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3R)-3-(2-Aminoacetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-

acenaftileno-2-carboxamida;

5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-((1R,2S)-2-aminociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,3S)-3-(2-(metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Hidroxíciclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S, S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-
 3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(2-(Metilamino)acetamido)ciclopentil)-4-oxo-5-(2-
 fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-
 il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(4-((tetra-hidro-2H-piran-4-
 il)óxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 cisN-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica;

transN-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida racêmica;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,2RS)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Aminociclopentil)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1RS,3RS)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(*S)-(4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-

piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirarazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1*R,2*S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*S,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-
 4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*S)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-
 il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridin-
 3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-
 il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-((1R,2R)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1*R,3*R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-

2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrlamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*R)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2R)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-((6-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,2S)-2-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((S)-tetra-hidrofuran-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrlamidociclopentil)-5-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-

2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(((R)-tetra-hidrofuran-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,4S)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acetamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((1R,2S)-2-propionamidociclopentil)-4,5-di-

hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3S)-3-propionamidociclopentil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3S)-3-Acetamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1S,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(3-(metilamino)pirrolidina-1-carbonil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)propionamida;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida;

(S)-2-(3-Aminopirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(S)-2-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-carbonil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

N-((1R,3R)-3-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(*S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-((1R,3R)-3-propionamidociclo-hexil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,3S)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Aminociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1r,4r)-4-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;

(R)-N-(1-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;

(S,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;

(R,E)-2-Ciano-3-ciclopropil-N-(1-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonil)pirrolidin-3-il)acrilamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-

di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-
 hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-
 fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-
 di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1S,2R)-2-(2-
 (metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-
 triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(2-Aminoacetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-
 fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-Acetamidociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-
 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1R,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-
 fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-
 carboxamida;
 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1R,2R)-2-(2-
 (metilamino)acetamido)ciclo-hexil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-
 triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
 N-((1S,2R)-2-(2-(Dimetilamino)acetamido)ciclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-
 fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,3R)-3-Acetamidociclopentil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Aminociclopentil)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Hidroxiciclopentil)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Aminociclo-hexil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-ciclo-hexil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-il)ciclopropanocarboxamida;

N-Ciclo-hexil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-Ciclo-hexil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-

hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-2-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-ciclopropilacrilamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-2-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-metil-6-oxo-1-(piridazin-3-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(6'-metil-2-oxo-2H-[1,2'-bipiridin]-5'-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-2-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-2-il)óxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-2-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(5-((6-metilpiridin-3-il)óxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(2-metil-4-(pirimidin-5-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-2-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-2-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(pirimidin-5-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acridamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(pirimidin-5-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-2-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-((2-metilpiridin-3-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(4-metil-6-(piridin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-(piridin-3-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(pirimidin-5-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(5-((2-metilpiridin-3-il)óxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-(piridin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(2-metil-6-((6-metilpiridin-3-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(pirimidin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(pirimidin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enamido)ciclopentil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)ciclopentil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida; e

N-((1R,2S)-2-acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(4-(pirimidin-5-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2R)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((1R,2S)-2-Acrilamidociclo-hexil)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e

N-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida; e

seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S*)-(6-isopropoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclohexil)-5-(*S*)-(6-isobutoxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-((1*R*,2*R*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(*S*)-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-((1*R*,2*S*)-2-Acrilamidociclopentil)-5-(6-(isopropilamino)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo,

caracterizado pelo fato de que é para:

(i) tratar câncer em um indivíduo;

opcionalmente em que o câncer é um distúrbio proliferativo de células B; em particular

em que o distúrbio proliferativo de células B é selecionado de linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crônico, leucemia linfocítica crônica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplênico da zona marginal, mieloma das células do plasma, plasmacitoma, linfoma extranodal de células B da zona marginal, linfoma nodal de células B da zona marginal, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal (tímico) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma primário de efusão, linfoma/leucemia de burkitt, mieloma múltiplo e granulomatose linfomatoide; ou

(ii) tratar lúpus eritematoso sistêmico em um indivíduo;

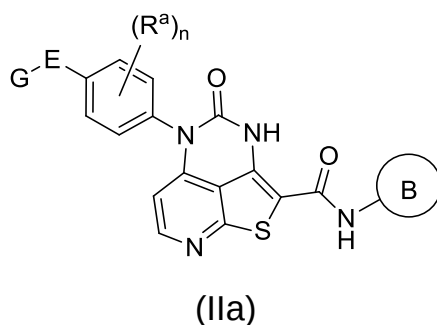
ou

(iii) tratar um distúrbio "pênfigo" ou um distúrbio "penfigoide" em um indivíduo;

ou

(iv) tratar artrite reumatoide em um indivíduo.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta (i) a estrutura da Fórmula (IIa), e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,



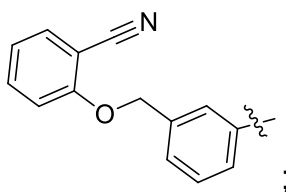
na qual:

R^a é selecionado do grupo que consiste em: H, Cl e CH_3 ;

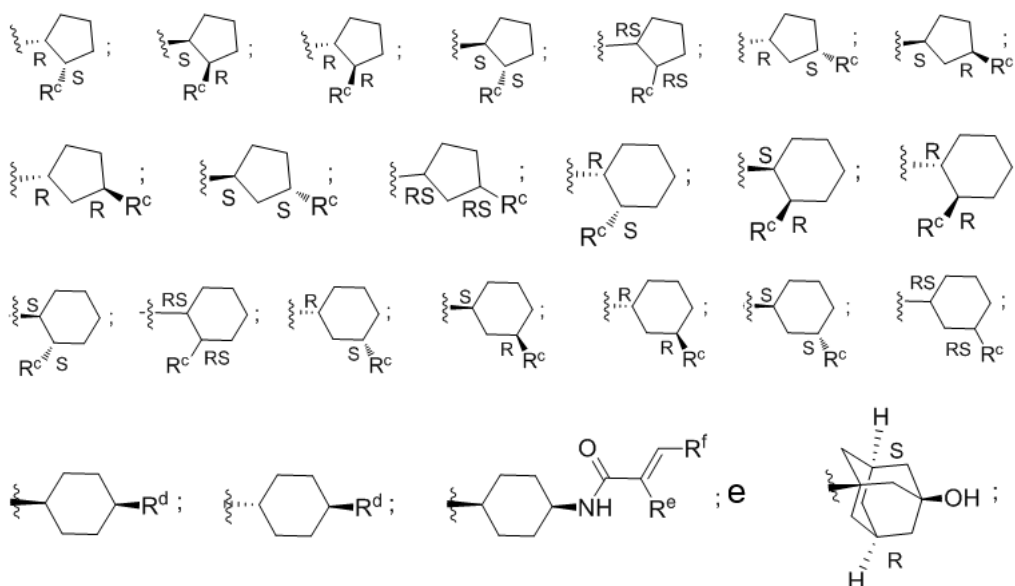
n é 0 ou 1;

E é O;

G é selecionado do grupo que consiste em: C_{1-6} alquila, fenila, piridila, piridila substituída com CH_3 , pirimidinila, piridazinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, e



O anel B é selecionado do grupo que consiste em:



R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2\text{-}terc\text{-butila})$, $NH(C=O) C_{1-3}$ alquila, $NH(C=O) CH=CH_2$, $NH(C=O)CH_2NH_2$, $NH(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $NH(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, e $NH(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$;

R^d é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH_3 , CN, NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CO_2\text{-}terc\text{-butila})$, $NH(C=O) C_{1-3}$ alquila, e $NH(C=O)CH=CH_2$;

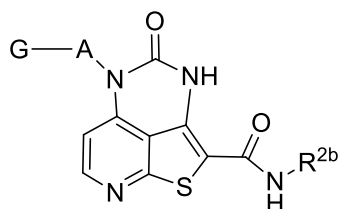
R^e é H ou CN; e

R^f é selecionado do grupo que consiste em: CH_2NH_2 ,

$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e ciclopropila;

ou

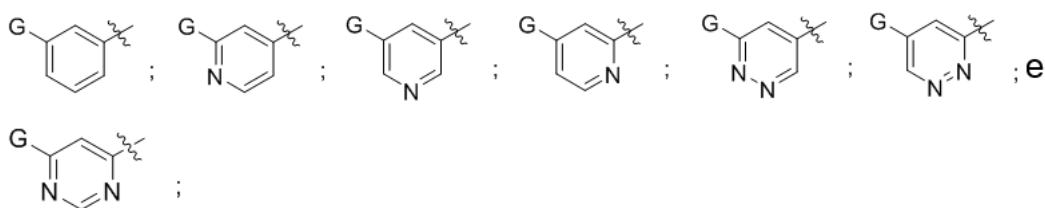
(ii) apresenta a estrutura da Fórmula (IIb), e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,



(IIb)

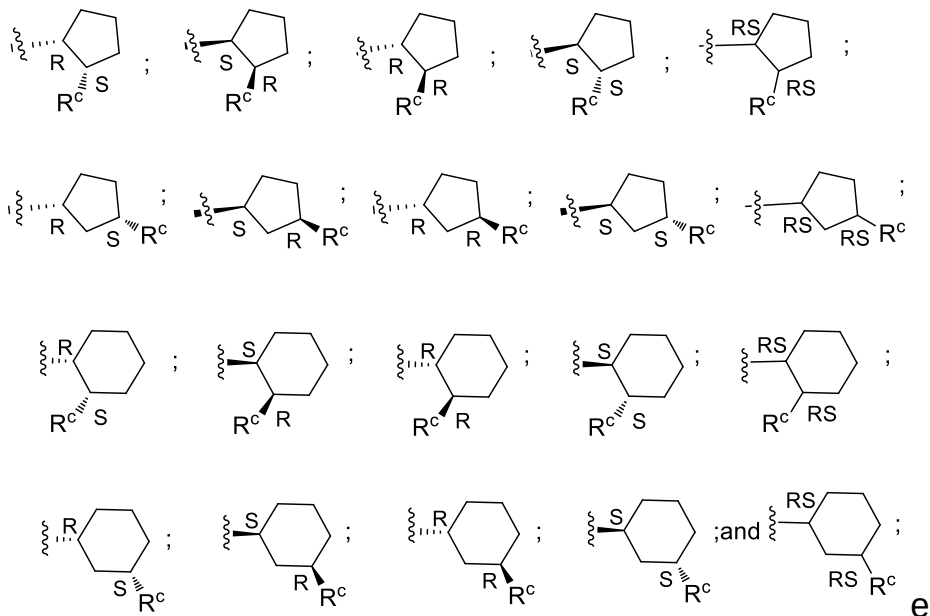
na qual:

G-A é selecionado do grupo que consiste em:



G é selecionado do grupo que consiste em: C_{1-6a} alquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila, e piridila.

R^{2b} é selecionado do grupo que consiste em:

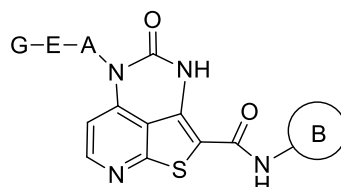


R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{CO}_2\text{-}i\text{-}t\text{-}butila)$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ alquila C_{1-3} , $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$

CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, e NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂;

ou

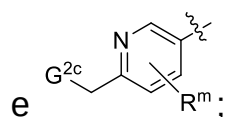
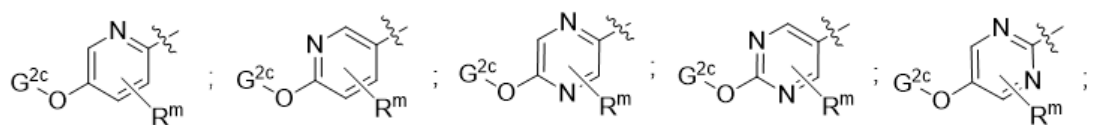
(iii) apresenta a estrutura da Fórmula (IIc), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos,



(IIc)

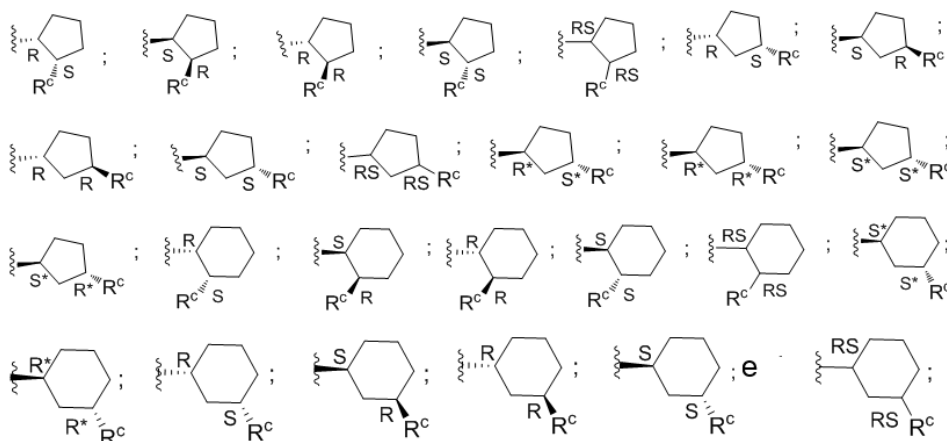
na qual:

G-E-A é selecionado do grupo que consiste em:



em que G^{2c} é selecionado do grupo que consiste em: C₁₋₆ alquila, fenila, pirimidinila, piridila, piridila substituída com CH₃, e C₃₋₆cicloalquila; e R^m é H ou CH₃;

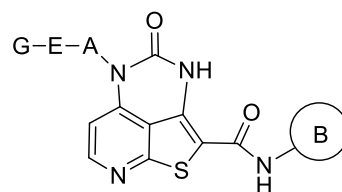
O anel B é selecionado do grupo que consiste em:



R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH₃, NH₂,

NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terc*-butila), NH(C=O) C₁₋₃alquila, NH(C=O) CH=CH₂, NH(C=O)CH₂NH₂, NH(C=O)CH₂NH(CH₃), NH(C=O)CH₂N(CH₃)₂, e NH(C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

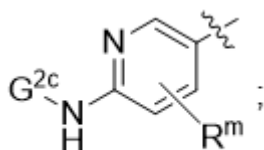
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura da Fórmula (IIc), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos,



(IIc)

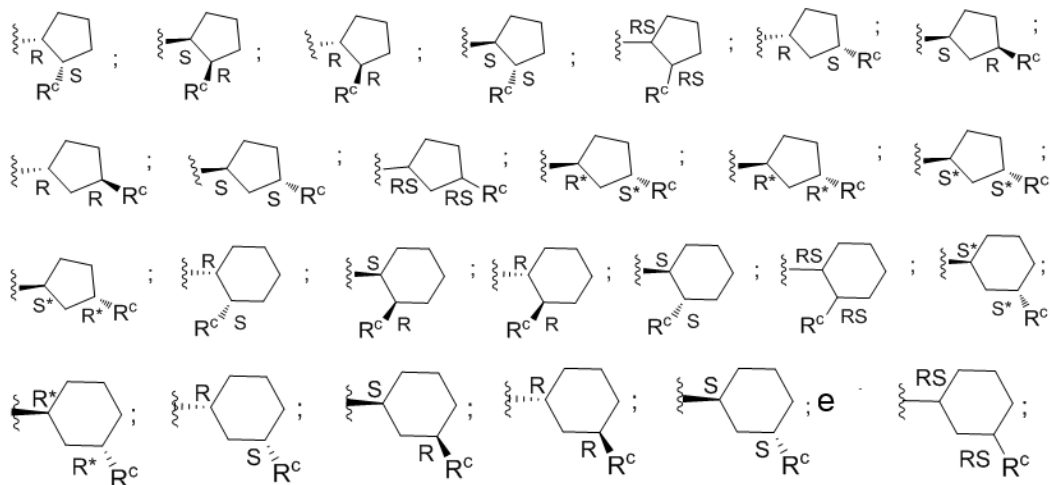
na qual:

G-E-A é:



em que G^{2c} é selecionado do grupo que consiste em: C₁₋₆ alquila, fenila, pirimidinila, piridila, piridila substituída com CH₃, e C₃₋₆ cicloalquila; e R^m é H ou CH₃;

o anel B é selecionado do grupo que consiste em:



R^c é selecionado do grupo que consiste em: OH, OCH₃, NH₂, NH(CH₃), N(CH₃)₂, NH(CO₂-*terc*-butila), NH(C=O) C₁₋₃alquila, NH(C=O)

$\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende: uma quantidade eficaz de pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

12. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento e/ou uma composição farmacêutica para:

tratar câncer em um indivíduo; opcionalmente em que o câncer é um distúrbio proliferativo de células B; em particular

em que o distúrbio proliferativo de células B é selecionado de linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crônico, leucemia linfocítica crônica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplênico da zona marginal, mieloma das células do plasma, plasmacitoma, linfoma extranodal de células B da zona marginal, linfoma nodal de células B da zona marginal, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal (tímico) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma primário de efusão, linfoma/leucemia de burkitt, mieloma múltiplo e granulomatose linfomatoide; e/ou

tratar lúpus eritematoso sistêmico em um indivíduo; e/ou

tratar um distúrbio "pênfigo" ou um distúrbio "penfigoide" em um indivíduo; e/ou

tratar artrite reumatoide em um indivíduo.