



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018011525-8 B1

(22) Data do Depósito: 09/12/2016

(45) Data de Concessão: 24/10/2023

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE DE BRUTON, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE

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

(30) Prioridade Unionista: 10/12/2015 US 62/265,780.

(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; BAoyu HAO; KEVIN D. KREUTTER; GANG LI; MARK S. TICHENOR; JENNIFER D. VENABLE; JIANMEI WEI; JOHN J. M. WIENER; YAO WU; YAOPING ZHU; FEIHUANG ZHANG; ZHENG ZHANG; KUN XIAO.

(86) Pedido PCT: PCT US2016065964 de 09/12/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/100668 de 15/06/2017

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

(57) Resumo: INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE DE BRUTON E MÉTODOS DE SEU USO. A presente descrição refere-se a compostos da Fórmula I e métodos de seu uso e preparação, bem como composições que compreendem os compostos da Fórmula I.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSTO INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE DE BRUTON, SEU
USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE".**

CAMPO DA TÉCNICA

[001] A presente revelação refere-se a inibidores da tirosina quinase de moléculas pequenas.

ANTECEDENTES

[002] A artrite reumatoide ("RA") é um distúrbio inflamatório crônico e 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 às articulações e tem uma ocorrência amplamente distribuída de comorbidades. Embora muitos pacientes se beneficiem de medicamentos biológicos e de moléculas pequenas atualmente disponíveis no mercado, a maioria dos pacientes ainda sofre com a dor e inflamação crônica da doença.

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

[004] A tirosina quinase de Bruton humana ("BTK") é uma proteína de ~76 KDa pertencente à família Tec de tirosina quinases não receptoras. As Tec quinases formam a segunda maior família de tirosina quinases citoplasmáticas em células de mamíferos, que consiste em quatro outros membros além da BTK: os epônimos da quinase TEC, ITK, TXK/RLK e BMX. As quinases são evolutivamente conservadas nos vertebrados. Elas estão relacionadas, mas são estruturalmente distintas das famílias maiores de quinase Src e Syk. As proteínas da família Tec

são abundantemente expressadas nos tecidos hematopoiéticos e desempenham papéis importantes no crescimento e diferenciação das células sanguíneas e endoteliais em mamíferos.

[005] Com base na expressão de Btk dos estudos IHC descritos na técnica, a inibição da Btk tem o potencial de modular a biologia associada a células B, macrófagos, mastócitos, osteoclastos e micropartículas derivadas de plaquetas. Corneth, O.B., et al. *Curr. Dev. Microbiol. Immunol. BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 5 de setembro de 2015. A função das células B na RA é suportada pelo benefício terapêutico exibido na clínica sobre a depleção das células B com o Rituximab™. Como os anticorpos autorreativos desempenham essa função crítica na inflamação sinovial, a modulação terapêutica do compartimento de células B é um mecanismo atraente para tratar a RA precoce e potencialmente modular a doença nos estágios iniciais. A depleção de células B em modelos murinos, como em modelos murinos de artrite induzida por colágeno (CIA), previne 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**, 521-526.

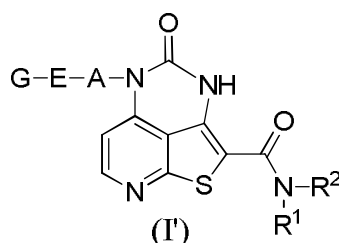
[006] O uso de inibidores em modelos pré-clínicos sustenta a função da Btk na biologia das células B associada à RA. Os inibidores de Btk bloqueiam a sinalização induzida por receptor de antígeno nos estágios iniciais e a subsequente proliferação de células B. Além disso, aspectos críticos da função de apresentação de antígeno, como a internalização do antígeno e a suprarregulação das moléculas de coestimulação, como CD80, CD86 e MHC-II, podem ser bloqueados com inibidores de Btk (Kenny, E. F., et al. (2013) *PLoS One* **8**, e74103). Os inibidores de Btk apresentam eficácia em uma variedade de modelos roedores de artrite, se administrados profilaticamente ou totalmente terapêuticamente (Di Paolo, J. A., et al. *Nat Chem Biol* (2011) **7**, 41-50; Liu, L., et al. (2011) *J Pharmacol Exp Ther* **338**, 154-163; Honigberg, L. A., et al. (2010) *Proc*

Natl Acad Sci U S A **107**, 13075-13080; Evans, E. K., et al. (2013) *J Pharmacol Exp Ther* **346**, 219-228). Além de melhorar os sintomas da doença, a inibição de Btk diminui a produção de autoanticorpos e a comutação de isotipo, bem como o espalhamento de epítipo do colágeno bovino ao colágeno de roedor. Além disso, a inibição de Btk mostra reduções significativas nas pontuações de inflamação, conforme avaliado pela histopatologia da pata inflamada. Juntos, esses dados fornecem uma lógica justificativa testar os inibidores de Btk em distúrbios autoimunes inflamatórios onde as células B desempenham um papel principal. Além disso, a Btk é um alvo clinicamente validado para o tratamento de malignidades hematológicas, com o inibidor covalente irreversível (ICI) ibrutinibe aprovado para o tratamento de malignidades de células B como linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica (CLL) e macroglobulinemia de Waldenström (Hendriks, R. W., et al. (2014) *Nat Rev Cancer* **14**, 219-232).

[007] Em vista da função do Btk em várias vias imunológicas e oncológicas, são necessários inibidores da Btk.

SUMÁRIO

[008] A presente invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I):



na qual:

R¹ é H ou alquila C₁₋₆;

R² é -alquilC₀₋₆-piperidinila; -alquilC₀₋₆-pirrolidinila; -alquilC₀₋₆-

oxazepanila; -alquilC₀₋₆-azetidinila; -alquilC₀₋₆-aziridinila; -alquilC₀₋₆-azepanila; -alquilC₀₋₆-quinuclidinila; -alquilC₀₋₆-imidazolidinila; -alquilC₀₋₆-piperazinila; -alquilC₀₋₆-morfolinila; -alquilC₀₋₆-tetra-hidropiranila; ou -alquilC₀₋₆-tetra-hidrofuranila, em que o R² é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em:

-NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); oxo; halogênio; -CN; -OH; -NR⁶R⁷; -alquila C₁₋₆; -alquil-C₁₋₆-OH; -O-alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -alcarila C₁₋₆; -SO₂-alquila C₁₋₆; -SO₂-alquenila C₂₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquila C₁₋₆; -C(O)-cicloalquila C₃₋₆; -C(O)-haloalquila C₁₋₆; -C(O)-alquinila C₂₋₆; -C(O)-arila C₆₋₁₀; -C(O)-heteroarila; -C(O)-alquilC₁₋₆-CN; -C(O)-alquilC₁₋₆-OH; -C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -C(O)-O-alquila C₁₋₆; -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; -C(O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquil C₁₋₆ é opcionalmente substituído com -OH, -O-alquila C₁₋₆ ou -NR⁶R⁷; e

-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com -alquilC₁₋₆; na qual:

R³ é H; -CN; halogênio; haloalquila C₁₋₆; ou alquila C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente, H; halogênio; -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; -alquil-C₁₋₆-OH; -alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -NHC(O)-alquila C₁₋₆; ou -ligante-PEG-biotina; e

R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H; -alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -C(O)H, ou -CN; e

R⁸ é H ou alquila C₁₋₆;

A é uma ligação, piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; ou pirazolila; opcionalmente substituída 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 -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; -SO₂-alquila C₁₋₆; ou -OH; sendo que a fenila; tiofenila; pirimidinila; piridila; piridazinila; ou benzofuranila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um, sendo independentemente selecionado do grupo consistindo 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;

ou um estereoisômero ou variante isotópica dos mesmos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[009] As composições que compreendem os compostos da fórmula I também são descritas. Métodos de uso dos compostos da fórmula (I) também estão dentro do escopo da revelação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0010] 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, aqui descritos no contexto de aspectos separados, também podem ser fornecidas em conjunto em um único aspecto. Inversamente, várias características das composições e dos

métodos divulgados que são, por brevidade, descritas no contexto de um único aspecto, também podem ser fornecidas separadamente ou em qualquer subcombinação.

[0011] O termo "alquila", quando usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com de 1 a 12 átomos de carbono ("C₁₋₁₂"), preferencialmente de 1 a 6 átomos de carbono ("C₁₋₆"), na cadeia. Exemplos de grupos alquila incluem metila (me teste, 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.

[0012] 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 abrangidos. Por exemplo, "C₁₋₃" inclui C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₃, C₁, C₂ e C₃.

[0013] O termo "alquila C₁₋₆" refere-se a um ligante 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, o alquilC₁₋₆ pode ser substituído com um grupo oxo ou um grupo -OH.

[0014] 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 ("C₂₋₁₂"), de preferência, 2 a 6 átomos de carbono ("C₂₋₆"), em que a cadeia carbônica contém pelo menos um, e de preferência uma a duas, e 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.

[0015] 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 ("C₂₋₁₂"), de preferência, de 2 a 6 átomos de carbono ("C₂₋₆"), sendo que a cadeia carbônica contém pelo menos um, e preferencialmente uma a duas, e 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.

[0016] O termo "arila" refere-se a grupos aromáticos carbocíclicos tendo de 6 a 10 átomos de carbono ("C₆₋₁₀"), como fenila, naftila e similares.

[0017] O termo "cicloalquila" refere-se a grupos de hidrocarboneto monocíclicos e não aromáticos com de 3 a 10 átomos de carbono ("C₃₋₁₀"), de preferência, de 3 a 6 átomos de carbono ("C₃₋₆"). Exemplos de grupos cicloalquila incluem, por exemplo, ciclopropila (C₃), ciclobutila (C₄), ciclo-pentila (C₅), ciclo-hexila (C₆), 1-metilciclopropila (C₄), 2-metilciclopentila (C₄), adamantanila (C₁₀) e similares.

[0018] 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 consistindo em O, N e S. O grupo heterocicloalquila pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do 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-hidofuranila, tetra-hidopiranila, piperazinila, hexa-hidro-5H-dioxino[2,3-c]pirrolila, benzo[d]dioxolila e similares.

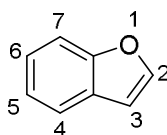
[0019] O termo "heteroarila" representa uma estrutura de anel aromático mono ou bicíclica incluindo átomos de carbono, bem como também até quatro heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os anéis heteroarila podem incluir um total de 5, 6, 9 ou 10 anéis de átomos ("C₅₋₁₀"). Exemplos de grupos heteroarila incluem, mas não se limitam a, pirrolila, furila, tiofenila (tienila), oxazolila, imidazolila, purazolila, isoxazolila, isotiazolila, triazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piranila, furazanila, indolizinila, indolila, isoindolinila, indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, isotiazolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila e similares.

[0020] O termo "halogênio" representa cloro, flúor, bromo ou iodo. O termo "halo" representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

[0021] 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 divulgação incluem grupos alquila tri-halogenadas, como grupos trifluorometila.

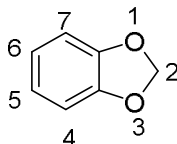
[0022] O termo "oxo" refere-se a uma porção =O, em que dois hidrogênios do mesmo átomo de carbono devem ser substituídos com uma carbonila. Por exemplo, uma porção pirrolidinila substituída com oxo pode ser uma porção pirrolidin-2-ona ou uma porção pirrolidin-3-ona.

[0023] O termo "benzofuranila" representa a seguinte porção:

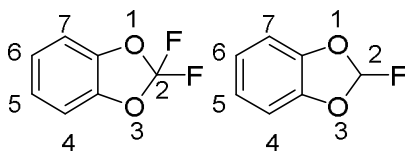


[0024] A porção benzofuranila pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 2, 3, 4, 5, 6 ou 7.

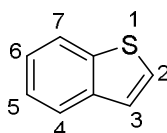
[0025] O termo "benzo[d]dioxolila" representa a seguinte porção:



[0026] A porção benzo[d]dioxolila pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 2, 4, 5, 6 ou 7. Nesses aspectos, em que a porção "benzo[d]dioxolila é substituída com halogênio," as seguintes porções são preferenciais:



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



[0028] A porção benzotiofenila pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 2, 3, 4, 5, 6 ou 7.

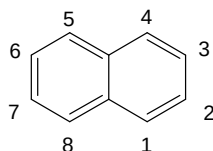
[0029] O termo "fenila" representa a seguinte porção:



[0030] A porção fenila pode ser fixada através de qualquer um dos átomos de carbono.

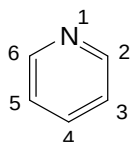
[0031] O termo "naftalenila" (ou seja, naftila) representa a seguinte

porção:



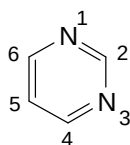
[0032] A porção naftalenila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8.

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



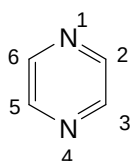
[0034] A porção piridila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 2-, 3-, 4-, 5- ou 6-.

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



[0036] A porção pirimidinila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 2-, 4-, 5- ou 6-.

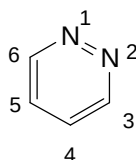
[0037] O termo "pirazinila" representa a seguinte porção:



[0038] A porção pirazinila pode ser fixada através de um dos átomos

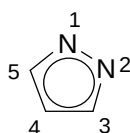
de carbono na posição 2-, 3-, 5- ou 6-.

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



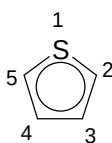
[0040] A porção piridazinila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 3-, 4-, 5- ou 6-.

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



[0042] A porção pirazolila pode ser fixada através de um dos átomos de carbono na posição 1-, 2-, 3-, 4- ou 5-.

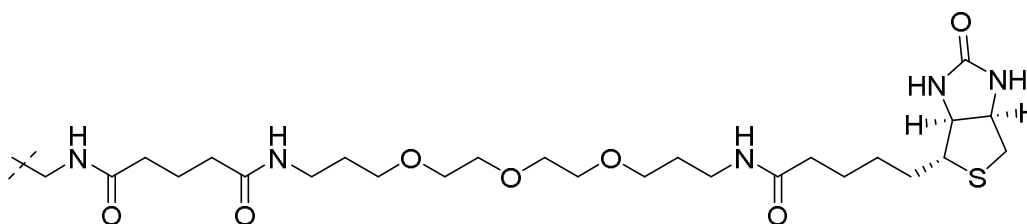
[0043] O termo "tiofenila" representa o seguinte radical:



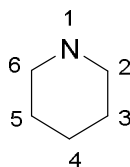
[0044] A porção tiofenila pode ser ligada através de qualquer um dos átomos de carbono na posição 2, 3, 4, ou 5.

[0045] O termo "ligante-PEG-biotina" refere-se a uma porção que compreende -ligante-PEG-CH₂-NH-biotinila. Os compostos da revelação que incluem uma porção ligante-PEG-biotina podem ser usados de acordo com qualquer um dos métodos descritos na presente invenção. Alternativamente, os compostos da revelação que incluem uma

porção ligante-PEG-biotina podem ser usados como sondas de diagnóstico de acordo com métodos conhecidos na técnica. Ligantes preferenciais são conhecidos na técnica, com o ligante $-\text{CH}_2\text{-NHC(O)-}(\text{CH}_2)_3\text{-C(O)-NH-CH}_2\text{-}$ sendo particularmente preferencial. As porções PEG preferenciais incluem pelo menos duas ou três porções de repetição $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$. Uma porção ligante-PEG-biotina preferencial é

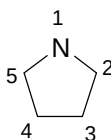


[0046] O termo "piperidinila" representa a seguinte porção:



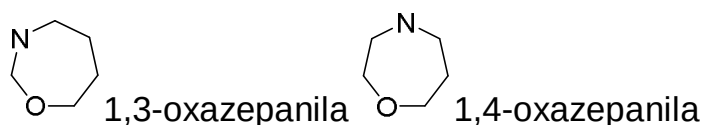
[0047] Na revelação, quando R^2 é uma porção alquil C_0 -piperidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um átomos na posição 2, 3, 4, 5 ou 6. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquil C_0 -piperidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer átomo do anel. Na revelação, quando R^2 é uma porção alquil C_{1-6} -piperidinila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Quando a porção piperidinila é um substituinte, ela pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

[0048] O termo "pirrolidinila" representa o seguinte radical:



[0049] Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-pirrolidinila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos na posição 2, 3, 4 ou 5. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₀-pirrolidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer átomo do anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-pirrolidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4 ou 5. Quando a porção pirrolidinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, ou 5.

[0050] O termo "oxazepanila" refere-se a uma porção heterocicloalquila de 7 membros que tem um átomo de nitrogênio no anel e um átomo de oxigênio no anel. Exemplos incluem as porções 1,3-oxazepanila e 1,4-oxazepanila



[0051] Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-oxazepanila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₀-oxazepanila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer átomo de nitrogênio ou átomo de carbono do anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-oxazepanila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono ou átomos de nitrogênio no anel. Quando a porção oxazepanila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono do anel ou através do átomo de nitrogênio.

[0052] O termo "aziridinila" representa uma porção heterocicloalquila de 3 membros que tem um nitrogênio no anel. Dentro da revelação,

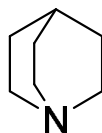
quando R^2 é uma porção alquilC₀-aziridinila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-aziridinila, ele pode ser fixado ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no anel. Quando a porção aziridinila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono ou através do átomo de nitrogênio.

[0053] O termo "azetidinila" representa uma porção heterocicloalquila de 4 membros que tem um nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-azetidinila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-azetidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-azetidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no anel. Quando a porção azetidinila é um substituinte, ela pode ser ligada através de qualquer átomo de carbono ou através do átomo de nitrogênio.

[0054] O termo "azepanila" representa uma porção heterocicloalquila de 7 membros que tem um nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-azepanila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-azepanila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomo de nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-azepanila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no

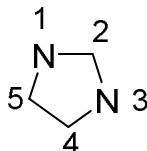
anel. Quando a porção azepanila é um substituinte, ela pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono ou através do átomo de nitrogênio.

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



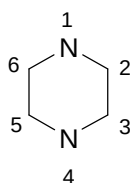
[0056] Na revelação, quando R^2 é uma porção quinuclidinila, ou quando a porção quinuclidinila é um substituinte, ela pode ser fixada ao composto da fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono do anel.

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



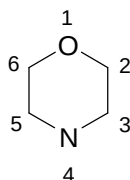
[0058] Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-imidazolidinila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-imidazolidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-imidazolidinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no anel. Quando a porção imidazolidinila é um substituinte, ela pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, ou 5.

[0059] O termo "piperazinila" representa o seguinte radical:



[0060] Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-piperazinila, ela pode ser ligada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-piperazinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomo de nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-piperazinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomos de nitrogênio no anel. Quando a porção piperazinila é um substituinte, ela pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

[0061] O termo "morfolinila" representa o seguinte radical:



[0062] Dentro da revelação, quando R^2 é uma porção alquilC₀-morfolinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel. Em outros aspectos, quando R^2 é uma porção alquilC₁₋₆-morfolinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomo de nitrogênio no anel. Dentro da revelação, quando R^2 é um grupo alquilC₁₋₆-morfolinila, ela pode ser fixada ao composto de fórmula I através de qualquer um dos átomos de carbono no anel ou átomo de nitrogênio no anel. Quando a porção morfolinila é um substituinte, ela pode ser ligada através de qualquer um dos átomos na posição 2, 3, 4, 5, ou 6.

[0063] O termo "tetra-hidropiranila" representa uma porção heterocicloalquila de 6 membros que tem um oxigênio no anel. A porção tetra-hidropiranila pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono no anel.

[0064] O termo "tetra-hidrofuranila" representa uma porção heterocicloalquila de 5 membros que tem um oxigênio no anel. A porção tetra-hidrofuranila pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono no anel.

[0065] Para uso na presente invenção, o termo "composto(s) de fórmula I" inclui aqueles compostos de "fórmula I", bem como compostos de qualquer um dos subgêneros da fórmula I.

[0066] Dentro do escopo da revelação, os solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente, e são formados durante o processo de formação ou isolamento de produto com solventes farmaceuticamente aceitáveis, como água, etanol, metanol, éter metil-terc-butílico (MTBE), éter di-isopropílico (DIPE), acetato de etila, acetato de isopropila, álcool isopropílico, cetona metílica e isobutílica (MIBK), cetona etílica e metílica (MEK), acetona, nitrometano, tetra-hidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetoni-trila e similares. Em um aspecto, os solvatos são formados usando, mas sem se limitar, o(s) solvente(s) de classe 3. As categorias de solventes são definidas, por exemplo, na Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), no item "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (novembro de 2005). Os hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Em algumas modalidades, os solvatos dos compostos descritos, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são convenientemente preparados ou formados durante os processos aqui descritos. Em algumas modalidades, os

solvatos dos compostos aqui descritos são anidros. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis existem na forma não solvatada. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, existem na forma não solvatada e são anidros.

[0067] "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.

[0068] "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-mãe. 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 ciclopentanepropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido benzóico 3-(4-hidroxibenzoíla), ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etano-dissulfônico 1,2-, ácido hidróxietanosulfônico 2-, ácido benzenossulfônico, ácido clorobenzenossulfônico 4-, ácido naftalenossulfônico 2-, ácido toluenossulfônico 4-, ácido canforsulfônico, ácido carboxílico 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-, ácido glicoeptônico, ácido fenilpropiônico 3-, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido sulfúrico lauril, ácido glicônico, ácido glutâ-

mico, ácido hidroxinaftóico, 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, tetraalquilamônio e similares; e quando o composto contém uma funcionalidade básica, os sais de ácidos orgânicos não-tóxicos ou de ácidos inorgânicos, como hidrobrometo, hidrobrometo, tartarato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e similares.

[0069] "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, adicionada a uma composição farmacológica ou, de outro modo, usada como veículo, carreador ou diluente para facilitar a administração de um agente, e que é compatível com o mesmo. 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.

[0070] "Indivíduo" inclui humanos. Os termos "humano", "paciente" e "indivíduo" são aqui usados de forma intercambiável.

[0071] "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.

[0072] "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.

[0073] 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 em tecido de fármacos e/ou de substrato. Os 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 por 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.

[0074] Todas as variantes isotópicas dos compostos da revelação, radioativas ou não, são destinadas a ser abrangidas dentro do escopo da revelação.

[0075] 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, diastereoisômeros, enantiômeros, e atropisômeros.

[0076] 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 enantiomêros é denominada de "mistura racêmica".

[0077] "Atropisômeros" referem-se a estereoisômeros que surgem devido à rotação impedida ao redor de uma ligação simples.

[0078] "Tautômeros" referem-se a compostos que são formas inter-

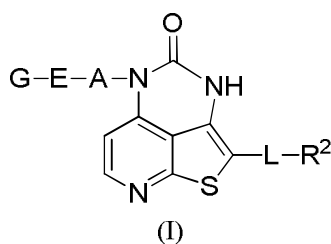
cambiáveis de uma estrutura de composto específico e que podem variar no deslocamento dos átomos de hidrogênio e elétrons. Assim, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons π e um átomo (normalmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros, porque são rapidamente 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.

[0079] As formas tautoméricas podem ser relevantes para a obtenção da reatividade química ideal e atividade biológica de um composto de interesse.

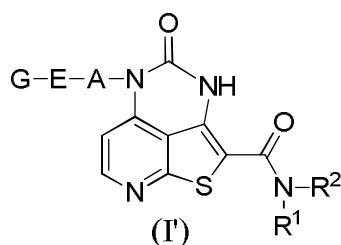
[0080] Os compostos dessa revelação podem possuir um ou mais centros assimétricos; tais compostos podem, portanto, ser produzidos como estereoisômeros (*R*)-ou (*S*) individuais ou como uma mistura dos mesmos.

[0081] 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.

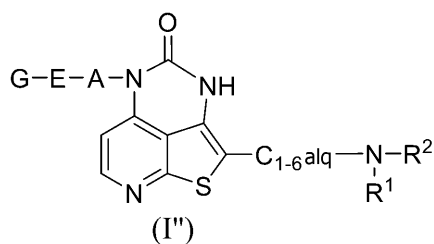
[0082] A presente invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I):



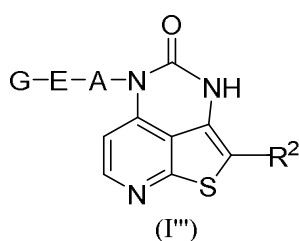
em que L é $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$, $-\text{alquil}_{\text{C}_{1-6}}-\text{NR}^1-$, uma ligação ou $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-$. Em modalidades preferenciais, L é $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$, que corresponde aos compostos de fórmula I':



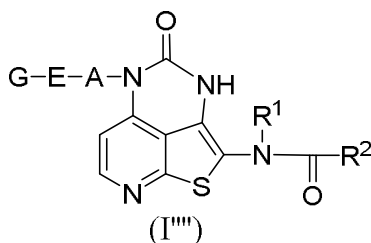
[0083] Em outros aspectos, L é $-\text{alquil}_{\text{C}_{1-6}}-\text{NR}^1-$, que corresponde aos compostos da fórmula I'':



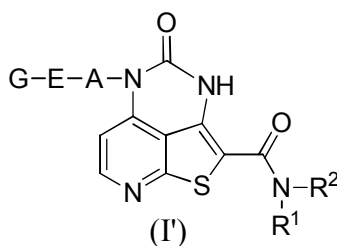
[0084] Em outros aspectos, L é uma ligação que corresponde aos compostos da fórmula I''':



[0085] Em outros aspectos, L é $\text{-NR}^1\text{-C(O)-}$, que corresponde aos compostos de fórmula I''':



[0086] Uma modalidade preferencial da revelação é um composto da fórmula (I) tendo a fórmula (I'):



na qual:

R^1 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^2 é -alquil C_{0-6} -piperidinila; -alquil C_{0-6} -pirrolidinila; -alquil C_{0-6} -oxazepanila; -alquil C_{0-6} -azetidinila; -alquil C_{0-6} -aziridinila; -alquil C_{0-6} -azepanila; -alquil C_{0-6} -quinuclidinila; -alquil C_{0-6} -imidazolidinila; -alquil C_{0-6} -piperazinila; -alquil C_{0-6} -morfolinila; -alquil C_{0-6} -tetra-hidropiranila; ou -alquil C_{0-6} -tetra-hidrofuranila, em que o R^2 é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em:

- $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$; - $\text{C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$; oxo; halogênio; -CN; -OH; - NR^6R^7 ; -alquila C_{1-6} ; -alquil- $\text{C}_{1-6}\text{-OH}$; -O-alquila C_{1-6} ; -cicloalquila C_{3-6} ; -haloalquila C_{1-6} ; -alcarila C_{1-6} ; - SO_2 -alquila C_{1-6} ; - SO_2 -alquenila C_{2-6} ; - C(O)H ; - $\text{C(O)-alquila C}_{1-6}$; - $\text{C(O)-cicloalquila C}_{3-6}$;

-C(O)-haloalquila C₁₋₆; -C(O)-alquinila C₂₋₆; -C(O)-arila C₆₋₁₀; -C(O)-heteroarila; -C(O)-alquilC₁₋₆-CN; -C(O)-alquilC₁₋₆-OH; -C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -C(O)-O-alquila C₁₋₆; -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; -C(O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquil C₁₋₆ é opcionalmente substituído com -OH, -O-alquila C₁₋₆ ou -NR⁶R⁷; e

-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com -alquilC₁₋₆; na qual:

R³ é H; -CN; halogênio; -haloalquila C₁₋₆; ou -alquila C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente, H; halogênio; -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; -alquil-C₁₋₆-OH; -alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -NHC(O)-alquila C₁₋₆; ou -ligante-PEG-biotina; e

R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H; -alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -C(O)H ou -CN; e

R⁸ é H ou alquila C₁₋₆;

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

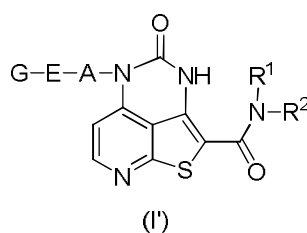
E é -O-; uma ligação; -C(O)-NH-; -CH₂-; ou -CH₂-O-; e

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; tiofenila; pirimidinila; piridila; piridazinila; ou benzo-furanila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um, sendo independentemente selecionado do grupo consistindo 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.

[0087] Os estereoisômeros e as variantes isotópicas da fórmula I' também estão dentro do escopo da revelação. Os sais farmacologicamente aceitáveis da fórmula I' também estão dentro do escopo da revelação.

[0088] A presente revelação refere-se preferencialmente aos compostos de fórmula (I')



na qual:

R¹ é H ou alquila C₁₋₆;

R² é selecionado do grupo que consiste em: alquilC₀₋₂-piperidinila; alquilC₀₋₂-pirrolidinila; oxazepanila; azetidinila; azepanila; quinoclidinila; alquilC₂-imidazolidinila; alquilC₂-piperazinila; alquilC₂-morfolinila; tetra-hidropiranila; e alquilC₀₋₁-tetra-hidrofuranila; em que o R² é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em:

(C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); oxo; halogênio; OH; NH₂; CN; alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-OH; O-alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; SO₂alquila C₁₋₆; SO₂-alquenila C₂₋₆; alquilC₁₋₂-arila; (C=O)H; (C=O)-alquila C₁₋₆; (C=O)-haloalquila C₁₋₆; (C=O)-alquenila C₂₋₆; (C=O)-alquinila C₂₋₆; (C=O)-cicloalquila C₃₋₆; (C=O)-fenila; (C=O)-imidazolila; (C=O)-alquilC₁₋₆-

CN;(C=O)-alquilC₁₋₆-OH;(C=O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆;(C=O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷;(C=O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquilC₁₋₆- é opcionalmente substituído com OH, O-alquila C₁₋₆ ou NR⁶R⁷;(C=O)-alquilC₀₋₁-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; e NH(C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵);

em que

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; halogênio; alquila C₁₋₆; CH₂OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; O-alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₄-NR⁶R⁷; cicloalquila C₃₋₆ substituída com NH₂ ou CH₃; oxetanila substituída com CH₃; 1-acetilpirrolidin-2-ila; CH₂-pirrolidinila; CH₂-piperidinila; C(CH₃)₂-piperidinila; CH₂-morfolinila; C(CH₃)₂-morfolinila; CH₂-(4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-ila; C(CH₃)₂NH(CH₂CH₂OCH₃); CH₂SO₂CH₃; CH₂NHSO₂CH₃; NH(C=O)-alquila C₁₋₆; e grupo conector-PEG-Biotina; e

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

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

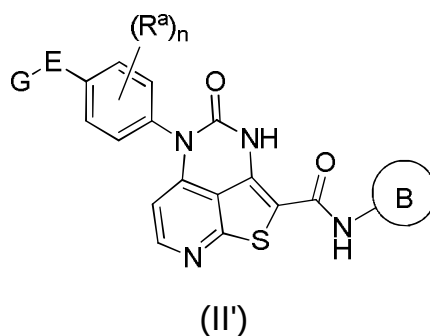
E é selecionado do grupo consistindo em:-O-, uma ligação, (C=O)-NH, CH₂ e CH₂-O; e

G é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; NR⁶R⁷; SO₂alquila C₁₋₆; OH;

cicloalquila C₃₋₆; fenila; tiofenila; pirimidinila; piridila; piridazinila; benzofuranila; heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio; fenil-CH₂-O-fenila; sendo que a fenila, tiofenila, pirimidinila, piridila, piridazinila ou benzofuranila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, O-alquila C₁₋₆, O-alquila C₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, CN, OH, NH₂, N(CH₃)₂, alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, SO₂alquila C₁₋₆, (C=O)-NR⁶R⁷, SF₅ e (C=O)-alquila C₁₋₆.

[0089] Estereoisômeros e variantes isotópicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos e solvatos de fórmula I' também estão dentro do escopo da revelação.

[0090] Uma modalidade adicional da revelação refere-se aos compostos de fórmula (II'), bem como aos estereoisômeros, variantes isotópicas e sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;



na qual:

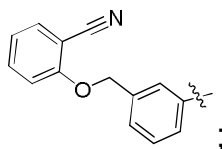
R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em: H, Cl, F, CH₃ e CF₃;

n é de 0 a 2;

E é O;

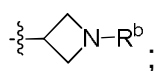
G é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila C₃₋₆; oxetanila; tetra-hidrofuranila; tetra-hidropiranila; benzofuran-7-iloxi; piridila; piridila substituída com CH₃; fenila; fenila substituída com um ou

dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, OH, O-alquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, CH₂OCH₃, (C=O)NH₂ e cicloalquila C₃₋₆; e

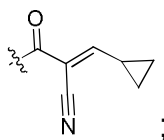


[0091] O anel B é selecionado do grupo que consiste em:

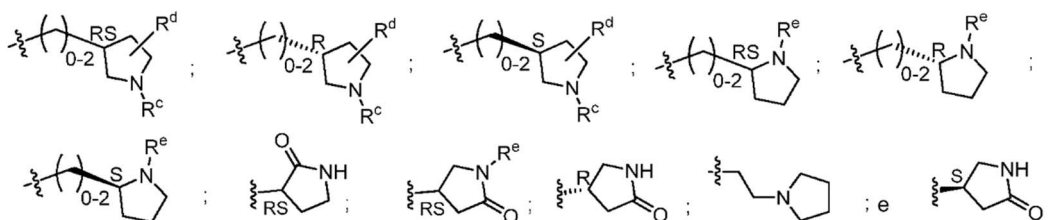
(a)



onde R^b é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂CH₂OCH₃, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃ e

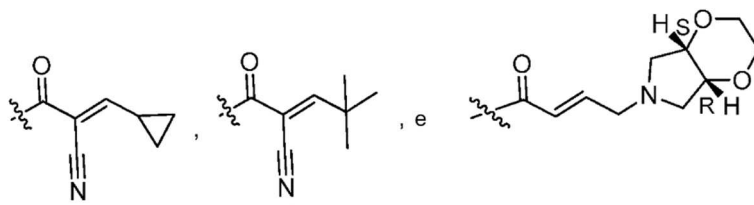


(b)



onde R^c é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C₁₋₆, CN, (C=O)-alquila C₁₋₃, (C=O)CH=CH₂, cicloalquila C₃₋₆, (C=O)CH₂NH₂, (C=O)CH₂NH(CH₃), (C=O)CH₂N(CH₃)₂, (C=O)CH₂CN, CH₂-fenila,

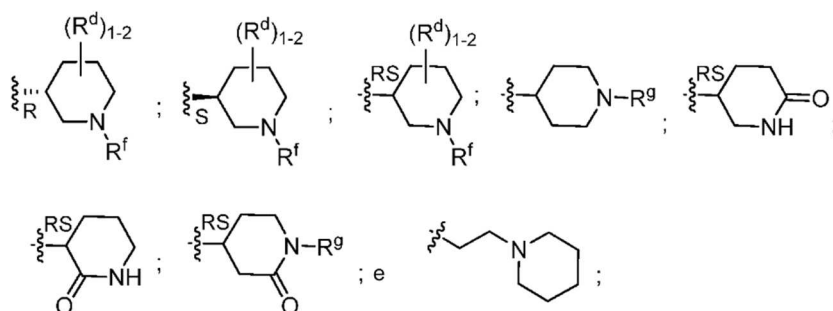
(C=O)CH₂Cl, (C=O)CH=CHCH₂NH₂, (C=O)CH₂CH₂OCH₃,
 (C=O)CH=CHCH₂NH(CH₃), (C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂,
 (C=O)CH=CHCH₂OH, (C=O)-fenila, SO₂CH=CH₂, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃,



R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, F, OH e OCH₃;

R^{3a} é H ou alquila C₁₋₆;

(c)

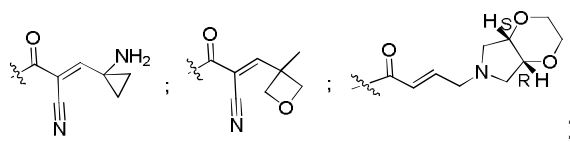


onde

R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, F, OH e OCH₃;

R^f é selecionado do grupo que consiste em: (C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); H; alquila C₁₋₆; CN; (C=O)-alquila C₁₋₃; (C=O)-haloalquila C₁₋₃; (C=O)-alquenila C₂₋₆; (C=O)-alquinila C₂₋₆; (C=O)(CH₂)₁₋₂OH; (C=O)(CH₂)₁₋₂OCH₃; (C=O)H; (C=O)(CH₂)₀₋₁CN; (C=O)CH₂NH₂; (C=O)(CH₂)₁₋₂NH(CH₃); (C=O)(CH₂)₁₋₂N(CH₃)₂; (C=O)CH(CH₃)NH(CH₃); (C=O)(CH₂)₁₋₂SO₂CH₃; (C=O)CH₂CH(CH₃)(OCH₃); (C=O)CH(CH₃)CH₂(OH); (C=O)C

H(CH₃)CH₂(OCH₃);(C=O)C(CH₃)₂CH₂(OCH₃);(C=O)CH₂C(CH₃)₂(OCH₃);(C=O)CH(NH₂)CH₂(OCH₃);(C=O)CH(OCH₃)CH₂(OCH₃);(C=O)CH(OH)CH₂(OCH₃);



cicloalquila

C₃₋₆;

(C=O)(CH₂)₀₋

₁azetidínula;(C=O)oxetaníla;(C=O)tetra-hidrofuraníla;(C=O)terta-hidropiraníla;(C=O)(CH₂)₀₋₁pirrolidiníla, em que a dita pirrolidiníla é opcionalmente substituída com CH₃;(C=O)(CH₂)₀₋₁piperidiníla;(C=O)(CH₂)₀₋₁morfoliníla; SO₂-alqueníla C₂₋₆; SO₂alquíla C₁₋₆; e grupo conector-PEG-Biotina;

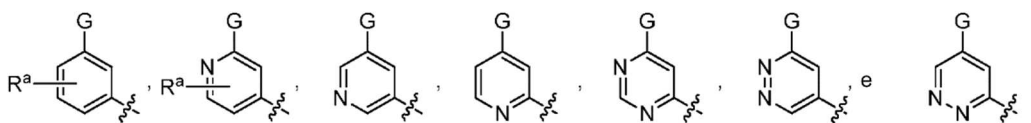
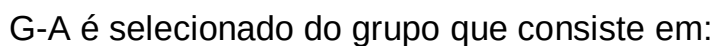
R³ é selecionado do grupo que consiste em: H, CN, halogênio, haloalquíla C₁₋₆ e alquíla C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; halogênio; alquíla C₁₋₆; CH₂OH; alquíla C₁₋₆-O-alquíla C₁₋₆; O-alquíla C₁₋₆; alquíla C₁₋₄-NR⁶R⁷; cicloalquíla C₃₋₆ substituída com NH₂ ou CH₃; oxetaníla substituída com CH₃;1-acetilpirrolidin-2-íla; CH₂-pirrolidiníla; CH₂-piperidiníla; C(CH₃)₂-piperidiníla; CH₂-morfoliníla; C(CH₃)₂-morfoliníla; CH₂-(4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-íla; C(CH₃)₂NH(CH₂CH₂OCH₃);CH₂SO₂CH₃; CH₂NHSO₂CH₃; NH(C=O)-alquíla C₁₋₆; e grupo conector-PEG-Biotina; e

R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquíla C₁₋₆, cicloalquíla C₃₋₆ e CN;

R⁹ é selecionado do grupo que consiste em: H, alquíla C₁₋₆ e CN; e

[0093] Uma modalidade adicional da revelação refere-se aos compostos de fórmula (III'), bem como aos estereoisômeros, variantes isotópicas e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos:

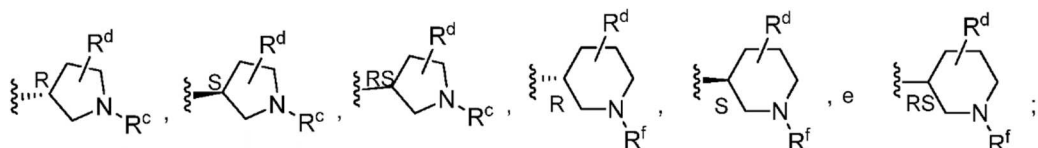


onde G é fenila; ou fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio,

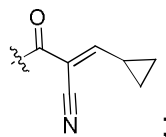
alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, piridila, oxetan-3-ila e tetra-hidro-2H-piran-4-ila;

R^a é H ou CH₃;

[0094] O anel B é selecionado do grupo que consiste em:

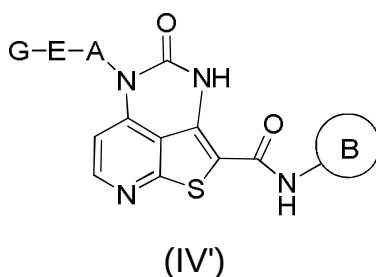


onde R^c e R^f são independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C₁₋₆, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂NH(CH₃), (C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂ e



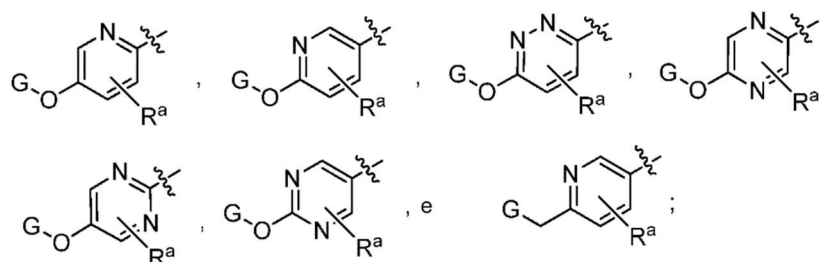
e R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, OH e OCH₃.

[0095] Uma modalidade adicional da revelação refere-se a compostos de fórmula (IV'), bem como aos estereoisômeros, variantes isotópicas e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



na qual:

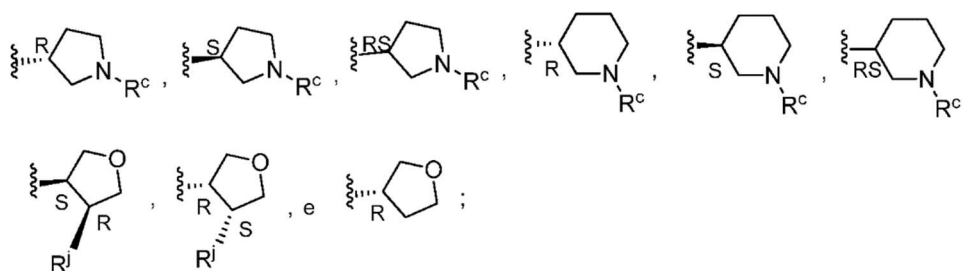
G-E-A é selecionado do grupo que consiste em:



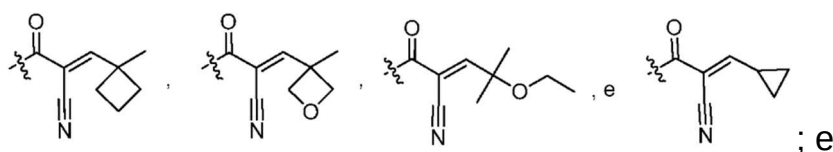
em que G é selecionado do grupo que consiste em: alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , tetra-hidro-2H-piran-4-il, piridazin-3-ila, fenila e fenila substituída com F;

R^a é H ou CH_3 ;

[0096] O anel B é selecionado do grupo que consiste em:

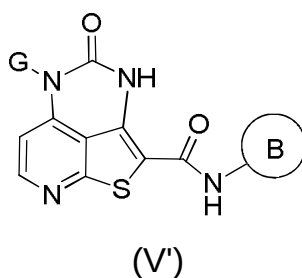


R^c é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C_{1-6} , $(C=O)$ -alquila C_{1-3} , $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)$ -haloalquila C_{1-6} ,



R^j é selecionado do grupo que consiste em: H, NH_2 e $NH(C=O)CH=CH_2$.

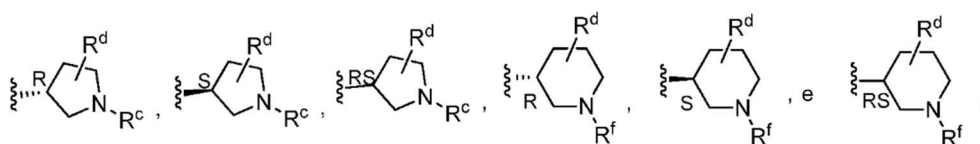
[0097] Uma modalidade adicional da revelação refere-se aos compostos de fórmula (V'), bem como aos estereoisômeros, variantes isotópicas e seus sais farmaceuticamente aceitáveis:



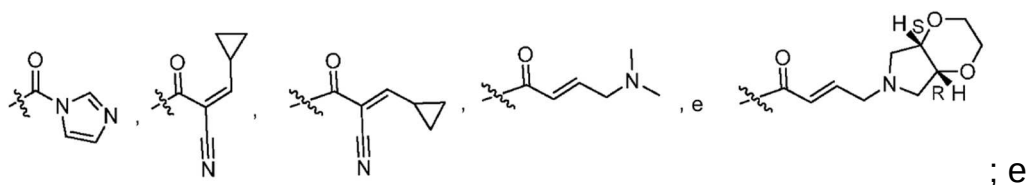
na qual:

G é selecionado do grupo consistindo em: alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; fenila; fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-alquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, (C=O)-alquila C₁₋₆, SF₅, OH, NH₂, N(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂ e SO₂-alquila C₁₋₆; benzo[d]dioxolila opcionalmente substituída com Cl; 2-metilpiridin-3-ila; 2-isopropilpiridin-4-ila; benzotiofenila; naftalenila; e 2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-ila;

[0098] O anel B é selecionado do grupo que consiste em:



em que R^c e R^f são independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C₁₋₆, (C=O)-alquila C₁₋₃, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂NHCH₃,



R^d é H ou OH.

[0099] De acordo com a revelação, R^1 é H ou alquila C_{1-6} . Em alguns aspectos, a 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.

[00100] De acordo com a revelação, R^2 é uma porção alquil C_{0-6} -heterocicloalquila que é não substituída ou substituída com 1, 2, 3 ou substituintes. Naquelas modalidades em que R^2 é alquil C_0 -heterocicloalquila, a heterocicloalquila é diretamente fixada ao composto de fórmula I através de uma ligação. Em aqueles aspectos em que R^2 é uma porção alquil C_{1-6} -heterocicloalquila, a porção heterocicloalquila é fixada ao composto de fórmula I através de um ligante alifático tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, em que a alquila C_{1-6} inclui, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$ e $-C(CH_3)_2-$. Em algumas modalidades, o ligante alquila C_{1-6} é substituído por oxo, por exemplo, $-CH_2-C(O)-$. Em aspectos preferenciais, o R^2 é alquil C_{0-1} -heterocicloalquila, por exemplo, alquil C_0 -heterocicloalquila (ou seja, heterocicloalquila) ou alquil C_1 -heterocicloalquila (ou seja, -heterocicloalquila CH_2).

[00101] Em aspectos preferenciais, a porção heterocicloalquila R^2 é uma heterocicloalquila de 3, 4, 5 ou 6 membros, de preferência uma heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, com uma heterocicloalquila de 6 membros sendo da máxima preferência. De acordo com a revelação, a porção heterocicloalquila pode incluir um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio, ou um átomo de oxigênio. Os grupos heterocicloalquila contendo nitrogênio preferenciais para R^2 são piperidinila; pirrolidinila; azetidinila; azepanila; aziridinila; e quinuclidinila, com piperidinila e pirrolidinila sendo preferenciais e piperidinila sendo mais preferenciais. Os dois grupos heterocicloalquila contendo nitrogênio preferenciais para R^2 são imidazolidinila e piperazinila. Os grupos heterocicloalquila contendo um nitrogênio e um oxigênio preferenciais para R^2 são oxazepanila, com 1,4-oxazepanila sendo preferencial;

e morfolinila. Os grupos heterocicloalquila contendo oxigênio preferenciais para R² são tetra-hidropiranila e tetra-hidrofuranila.

[00102] Em alguns aspectos da revelação, R² é —alquilC₀₋₆-piperidinila, preferencialmente —C₀-piperidinila ou —alquilC₁-piperidinila, opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferidos, R² é —alquilC₀₋₆-piperidinila, preferencialmente —alquilC₀-piperidinila ou —alquilC₁-piperidinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel piperidinila. Em aspectos preferenciais, ao menos um substituinte é ligado através do átomo de nitrogênio piperidinila.

[00103] Em alguns aspectos da revelação, R² é —alquilC₀₋₆-pirrolidinila, preferencialmente —alquilC₀-pirrolidinila ou —alquilC₁-pirrolidinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em mais aspectos preferenciais, R² é —alquilC₀₋₆-pirrolidinila, de preferência —alquilC₀-pirrolidinila ou —₁-pirrolidinila substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel pirrolidinila. Em aspectos preferenciais, pelo menos um substituinte é ligado através do átomo de nitrogênio pirrolidinila.

[00104] Em alguns aspectos da revelação, R² é -alquilC₀₋₆-oxazepanila, de preferência -alquilC₀-oxazepanila ou -alquilC₁-oxazepanila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferenciais, R² é -alquilC₀₋₆-oxazepanila, preferencialmente -alquilC₀-oxazepanila ou -alquilC₁-oxazepanila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel de oxazepanila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é fixado através do átomo de nitrogênio oxazepanila.

[00105] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é —alquilC₀₋₆-azetidinila, preferencialmente —alquilC₀-azetidinila ou —alquilC₁-azetidinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferidos, R^2 é —alquilC₀₋₆-azetidinila, preferencialmente —alquilC₀-azetidinila ou —alquilC₁-azetidinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel azetidinila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é ligado através do átomo de nitrogênio azetidinila.

[00106] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é -alquilC₀₋₆-azepanila, preferencialmente -alquilC₀-azepanila ou -alquilC₁-azepanila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferidos, R^2 é -alquilC₀₋₆-azepanila, de preferência -alquilC₀-azepanila ou —como—alquilC₁-azepanila substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel azepanila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é fixado através do átomo de nitrogênio azepanila.

[00107] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é —alquilC₀₋₆-aziridinila, de preferência —alquilC₀-aziridinila ou —alquilC₁-aziridinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em mais aspectos preferenciais, R^2 é —alquilC₀₋₆-aziridinila, de preferência —alquilC₀-aziridinila ou —alquilC₁-aziridinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel aziridinila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é fixado através do átomo de nitrogênio azepanila.

[00108] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é —alquilC₀₋₆-quinuclidinila, de preferência —alquilC₀-quinuclidinila ou —alquilC₁-quinuclidinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na

presente invenção. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é —alquilC₀₋₆-quinuclidinila, de preferência —alquilC₀-quinuclidinila ou —alquilC₁-quinuclidinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel quinuclidinila.

[00109] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é —alquilC₀₋₆-imidazolidinila, de preferência —alquilC₀-imidazolidinila ou —alquilC₁-imidazolidinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, conforme aqui mencionado. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é —alquilC₀₋₆-imidazolidinila, de preferência —alquilC₀-imidazolidinila ou —alquilC₁-imidazolidinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, conforme aqui mencionado. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel imidazolidinila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é fixado através de um dos átomos de nitrogênio imidazolidinila.

[00110] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é —alquilC₀₋₆-piperazinila, de preferência —alquilC₀-piperazinila ou —alquilC₁-piperazinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é —alquilC₀₋₆-piperazinila, de preferência —alquilC₀-piperazinila ou —alquilC₁-piperazinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição no anel piperazinila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é fixado através de um dos átomos de nitrogênio piperazinila.

[00111] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é -alquilC₀₋₆-morfolinila, de preferência -alquilC₀-morfolinila ou -alquilC₁-morfolinila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é -alquilC₀₋₆-morfolinila, de preferência -alquilC₀-morfolinila ou -alquilC₁-morfolinila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer posição

no anel morfolinila. Em alguns aspectos, pelo menos um substituinte é fixado ao átomo de nitrogênio morfolinila.

[00112] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é --alquilC₀₋₆-tetra-hidropiranila, de preferência --alquilC₀-tetra-hidropiranila ou --alquilC₁-tetra-hidropiranila, opcionalmente substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é --alquilC₀₋₆-tetra-hidropiranila, de preferência --alquilC₀-tetra-hidropiranila ou --alquilC₁-tetra-hidropiranila, substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer átomo de carbono no anel tetra-hidropiranila.

[00113] Em alguns aspectos da revelação, R^2 é -alquilC₀₋₆-tetra-hidrofuranila, de preferência --alquilC₀-tetra-hidrofuranila ou -alquilC₁-tetra-hidrofuranila, opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, como citado na presente invenção. Em aspectos mais preferenciais, R^2 é --alquilC₀₋₆-tetra-hidrofuranila, de preferência --alquilC₀-tetra-hidrofuranila ou --alquilC₁-tetra-hidrofuranila, opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes, como citado na presente invenção. Os substituintes podem ser fixados através de qualquer átomo de carbono no anel de tetra-hidrofuranila.

[00114] Em aspectos preferenciais da revelação, R^2 é piperidinila, CH₂CH₂-piperidinila, pirrolidinila, CH₂-pirrolidinila ou CH₂CH₂-pirrolidinila. Em outros aspectos preferenciais, R^2 é azetidinila; azepanila; quinoclidinila; CH₂CH₂-imidazolidinila; ou CH₂CH₂-piperazinila. Em alguns aspectos, R^2 é oxazepanila ou

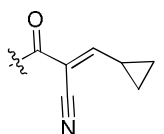
[00115] CH₂CH₂-morfolinila, CH₂(C=O)-morfolinila. Em outros aspectos, R^2 é tetra-hidropiranila ou tetra-hidrofuranila, ou CH₂-tetra-hidrofuranila.

[00116] Em alguns aspectos, a porção R^2 pode ser definida como uma porção de "anel B". Em alguns aspectos, particularmente aqueles

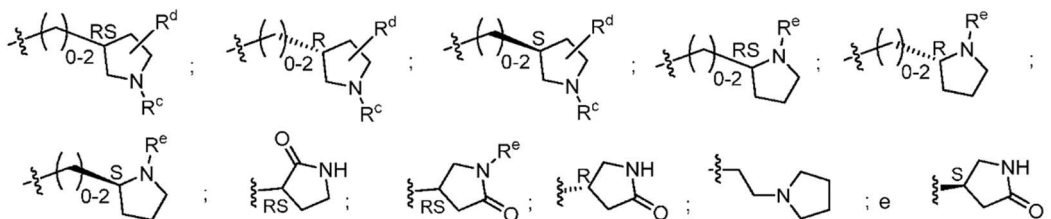
em que o composto é da Fórmula (II'), o anel B é



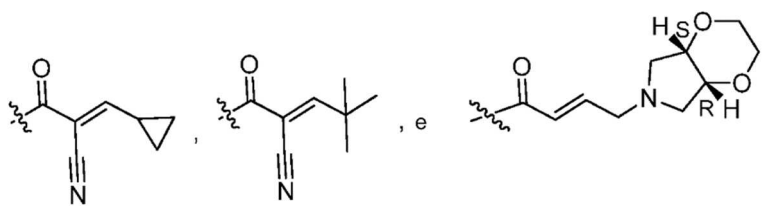
em que R^b é selecionado do grupo que consiste em: H; alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)CH_2CH_2OCH_3$, $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$ e



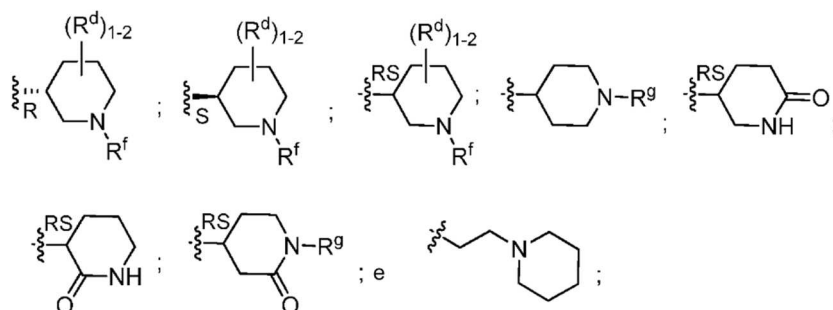
[00117] Em outros aspectos, o anel B é selecionado do grupo que consiste em:



em que R^c é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C_{1-6} , CN, $(C=O)$ -alquila C_{1-3} , $(C=O)CH=CH_2$, cicloalquila C_{3-6} , $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)CH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH_2N(CH_3)_2$, $(C=O)CH_2CN$, CH_2 -fenila, $(C=O)CH_2Cl$, $(C=O)CH=CHCH_2NH_2$, $(C=O)CH_2CH_2OCH_3$, $(C=O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$, $(C=O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $(C=O)CH=CHCH_2OH$, $(C=O)$ -fenila, $SO_2CH=CH_2$, $(C=O)CH_2CH_2SO_2CH_3$,

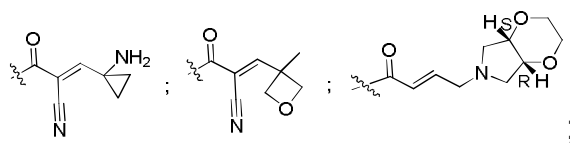


R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, F, OH e OCH_3 ; e R^e é H ou alquila C_{1-6} . Em outros aspectos, o anel B é selecionado do grupo que consiste em



em que R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, F, OH e OCH_3 ;

R^f é selecionado do grupo que consiste em: $(C=O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; H; alquila C_{1-6} ; CN; $(C=O)$ -alquila C_{1-3} ; $(C=O)$ -haloalquila C_{1-3} ; $(C=O)$ -alquenila C_{2-6} ; $(C=O)$ -alquinila C_{2-6} ; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OH$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}OCH_3$; $(C=O)H$; $(C=O)(CH_2)_{0-1}CN$; $(C=O)CH_2NH_2$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}N(CH_3)_2$; $(C=O)CH(CH_3)NH(CH_3)$; $(C=O)(CH_2)_{1-2}SO_2CH_3$; $(C=O)CH_2CH(CH_3)(OCH_3)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OH)$; $(C=O)CH(CH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)C(CH_3)_2CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH_2C(CH_3)_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(NH_2)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(OCH_3)CH_2(OCH_3)$; $(C=O)CH(OH)CH_2(OCH_3)$;

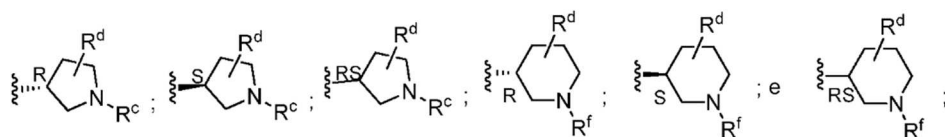


cicloalquila C_{3-6} ; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ azetidinila; $(C=O)$ oxetanila; $(C=O)$ tetra-hidrofuranila; $(C=O)$ terta-hidropiranila; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ pirrolidinila, em que a dita pirrolidinila é opcionalmente substituída com CH_3 ; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ piperidinila; $(C=O)(CH_2)_{0-1}$ morfolinila; SO_2 -alquenila C_{2-6} ; SO_2 alquila C_{1-6} ; e grupo conector-PEG-Biotina; em que R^3 é selecionado do grupo consistindo em: H, CN, halogênio, haloalquila C_{1-6} e alquila C_{1-6} ;

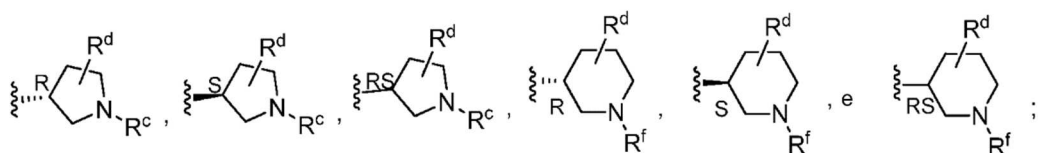
R^4 e R^5 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H; halogênio; alquila C_{1-6} ; CH_2OH ; alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} ; O-alquila C_{1-6} ; alquil C_{1-4} - NR^6R^7 ; cicloalquila C_{3-6} substituída com NH_2 ou CH_3 ; oxetanila substituída com CH_3 ; 1-acetilpirrolidin-2-ila; CH_2 -pirrolidinila; CH_2 -piperidinila; $C(CH_3)_2$ -piperidinila; CH_2 -morfolinila; $C(CH_3)_2$ -morfolinila; CH_2 -(4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-ila; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NHSO_2CH_3$; $NH(C=O)$ -alquila C_{1-6} ; e grupo conector-PEG-Biotina; e

R^6 e R^7 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} e CN; e R^9 é selecionado do grupo que consiste em: H, alquila C_{1-6} e CN. Em outros aspectos, o anel B é selecionado do grupo que consiste em

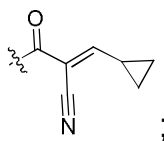
[00118] Em aspectos preferenciais, o anel B é selecionado do grupo que consiste em



[00119] Em alguns aspectos, a porção R^2 pode ser definida como "anel B". Em alguns aspectos, particularmente aqueles em que o composto é da fórmula (III'), o anel B é selecionado do grupo que consiste em

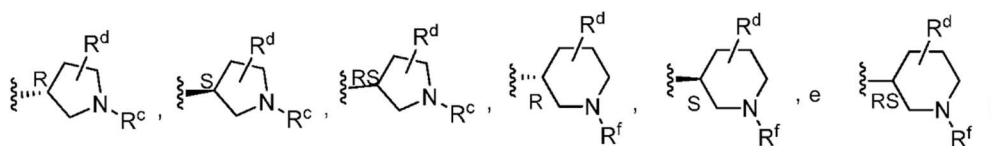


Petição 870180063789, de 24/07/2018, pág. 47/1272



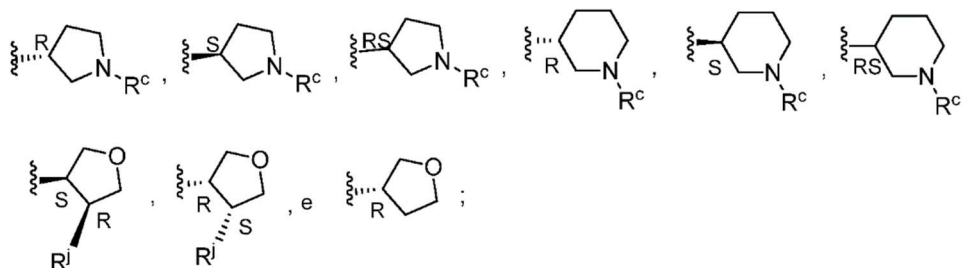
e R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, OH e OCH_3 .

[00120] Em aspectos preferenciais, o anel B é selecionado do grupo que consiste em

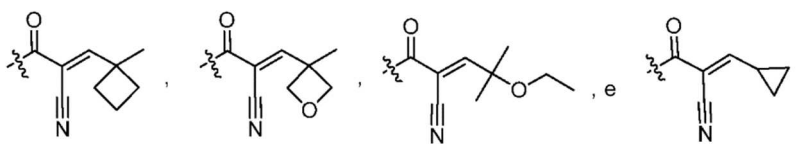


e R^c e R^f são $(C=O)CH=CH_2$; e R^d é H.

[00121] Em alguns aspectos, a porção R^2 pode ser definida como "anel B". Em alguns aspectos, particularmente aqueles em que o composto é de fórmula (IV'), o anel B é selecionado do grupo que consiste em



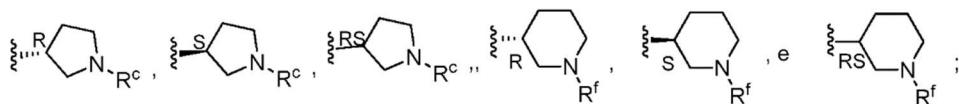
em que R^c é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C_{1-6} , $(C=O)$ -alquila C_{1-3} , $(C=O)CH=CH_2$, $(C=O)$ -haloalquila C_{1-6} ,



e R^j é selecionado do grupo que consiste em: H, NH_2 e

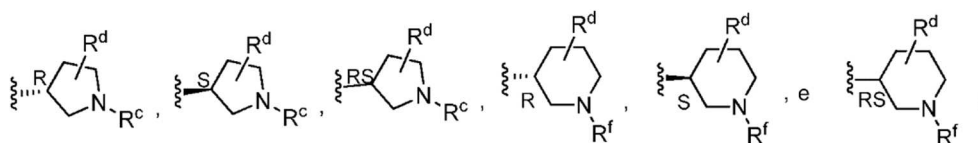
$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$.

[00122] Em aspectos preferenciais, o anel B é selecionado do grupo que consiste em

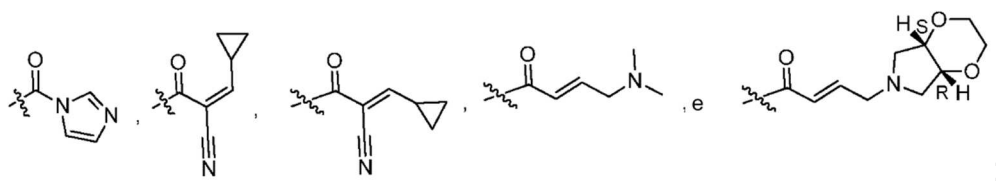


e R^c e R^f são $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$.

[00123] Em alguns aspectos, a porção R^2 pode ser definida como "anel B". Em alguns aspectos, particularmente aqueles em que o composto tem a fórmula (V'), o anel B é selecionado do grupo que consiste em



sendo que R^c e R^f são independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C_{1-6} , $(\text{C}=\text{O})$ -alquila C_{1-3} , $(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$,



e R^d é H ou OH.

[00124] De acordo com a revelação, em algumas modalidades, a heterocicloalquila R^2 é não substituída. Em aspectos preferenciais, a heterocicloalquila R^2 é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes. Em aspectos preferenciais, a heterocicloalquila R^2 é substituída com 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte. Naqueles aspectos em que

a R² heterocicloalquila é substituída, os substituintes podem ser independentemente selecionados do grupo que consiste em -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); oxo; halogênio;-CN;-OH;-NR⁶R⁷; -alquila C₁₋₆; -alquil-C₁₋₆-OH; -O-alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -alcarila C₁₋₆; -SO₂-alquila C₁₋₆; -SO₂-alquenila C₂₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquila C₁₋₆; -C(O)-cicloalquila C₃₋₆; -C(O)-haloalquila C₁₋₆; -C(O)-alquinila C₂₋₆; -C(O)-arila C₆₋₁₀; -C(O)-heteroarila; -C(O)-alquilC₁₋₆-CN; -C(O)-alquilC₁₋₆-OH; -C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -C(O)-O-alquila C₁₋₆; -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; (C=O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com -OH, -O-alquila C₁₋₆, ou -NR⁶R⁷; e

-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; em que, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos neste documento. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída, os substituintes são de preferência independentemente selecionados do grupo que consiste em -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); oxo; halogênio;-CN;-OH;-NR⁶R⁷; -alquil-C₁₋₆-OH; -O-alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -alcarila C₁₋₆; -SO₂-alquila C₁₋₆; -SO₂-alquenila C₂₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquila C₁₋₆; -C(O)-cicloalquila C₃₋₆; -C(O)-haloalquila C₁₋₆; -C(O)-alquinila C₂₋₆; -C(O)-arila C₆₋₁₀; -C(O)-heteroarila; -C(O)-alquilC₁₋₆-CN; -C(O)-alquilC₁₋₆-OH; -C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; (C=O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com -OH, -O-alquila C₁₋₆ ou -NR⁶R⁷; e

-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; em que, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são como definidos neste documento.

[00125] Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R² é substituída

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

[00126] Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com um halogênio, por exemplo, um flúor ou cloro. Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com um ou dois halogênios, de preferência um halogênio. Naqueles aspectos em que a heterocicloalquila R^2 é substituída com um halogênio, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[00127] Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com -CN. Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com um ou dois -CN, de preferência, um -CN. Naqueles aspectos em que R^2 heterocicloalquila é substituída com -CN, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[00128] Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com -OH. Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com uma ou duas -OH, de preferência com uma -OH. Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com -OH de, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[00129] Em alguns aspectos, a R^2 é heterocicloalquila substituída com $-NR^6R^7$, em 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 R^2 heterocicloalquila é substituída com $-NR^6R^7$, o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído

com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00130] Em alguns aspectos, R² heterocicloalquila é substituído com -alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou alquila -C₁. Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com uma ou duas -alquila C₁₋₆, de preferência uma -alquila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -alquila C₁₋₆, o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00131] Em alguns aspectos, R² heterocicloalquila é substituída com -alquilC₁₋₆-OH, por exemplo, -alquilC₁₋₅-OH, -alquilC₁₋₄-OH, -alquilC₁₋₃-OH, -alquilC₁₋₂-OH ou -alquilC₁-OH, em que a porção -OH pode ser fixada a qualquer carbono do grupo -alquila C₁₋₆, preferencialmente, o ω carbono. Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com um ou dois -alquilC₁₋₆-OH, de preferência um -alquilC₁₋₆-OH. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -alquilC₁₋₆-OH, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00132] Em alguns aspectos, R² heterocicloalquila 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 R² heterocicloalquila é substituída com uma ou duas -O-alquila C₁₋₆, de preferência uma -O-alquila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -O-alquila C₁₋₆, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00133] Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R² é substituída com -cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila

ou ciclo-hexila. Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila substituída com uma ou duas -cicloalquila C₃₋₆ é, preferencialmente, uma -cicloalquila C₃₋₆. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -cicloalquila C₃₋₆, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00134] Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída 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. Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com uma ou duas -haloalquila C₁₋₆, de preferência uma -haloalquila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -haloalquila C₁₋₆, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00135] Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com -alcarila C₁₋₆, por exemplo, benzila (isto é, -fenila CH₂). Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com uma ou duas -alcarila C₁₋₆, preferencialmente uma -alcarila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -alcarila C₁₋₆, o anel de heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido na presente invenção para os substituintes R².

[00136] Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com -SO₂-alquila C₁₋₆, por exemplo, -SO₂-alquila C₁₋₅, -SO₂-alquila C₁₋₄, -SO₂-alquila C₁₋₃, -SO₂-alquila C₁₋₂ ou -SO₂-alquila C₁. Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com uma ou duas -SO₂-alquila C₁₋₆, de preferência com uma -SO₂-alquila C₁₋₆. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -SO₂-alquila C₁₋₆, o anel de heterocicloal-

quila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido na presente invenção para os substituintes R^2 .

[00137] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila 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 R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-SO_2$ -alquenila C_{2-6} , de preferência uma $-SO_2$ -alquenila C_{2-6} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-SO_2$ -alquenila C_{2-6} , o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido na presente invenção para os substituintes R^2 .

[00138] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)H$. Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com um ou dois $-C(O)H$, de preferência com um $-C(O)H$. Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)H$, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[00139] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -alquila C_{1-4} , $-C(O)$ -alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -alquila C_1 . Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , de preferência com uma $-C(O)$ -alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00140] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, $-C(O)$ -ciclopropila, $-C(O)$ -ciclobutila, $-C(O)$ -ciclopentila ou $-C(O)$ -ciclo-hexila. Em alguns aspec-

tos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} , de preferência com uma $-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -cicloalquila C_{3-6} , o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00141] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -haloalquila C_{1-5} , $-C(O)$ -haloalquila C_{1-4} , $-C(O)$ -haloalquila C_{1-3} , $-C(O)$ -haloalquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -haloalquila C_1 , incluindo $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-CH_2CH_2F$ e similares. Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , de preferência uma $-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -haloalquila C_{1-6} , o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00142] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -alquinila C_{2-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquinila C_{2-5} , $-C(O)$ -alquinila C_{2-4} , $-C(O)$ -alquinila C_{2-3} ou $-C(O)$ -alquinila C_2 . Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -alquinila C_{2-6} , de preferência uma $-C(O)$ -alquinila C_{2-6} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -alquinila C_{2-6} , o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00143] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -arila C_{6-10} , por exemplo, $-C(O)$ -fenila ou $-C(O)$ -naftalenila. Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -arila C_{6-10} , de preferência uma $-C(O)$ -arila C_{6-10} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -arila C_{6-10} , o anel

heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00144] Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com -C(O)-heteroarila, por exemplo, -C(O)-pirrolila, -C(O)-tienila, -C(O)-oxazolila, -C(O)-pirazolila, -C(O)-piridila,

[00145] -C(O)-pirimidinila e similares. Em alguns aspectos, a heterocicloalquila R^2 é substituída com uma ou duas -C(O)-heteroarila, de preferência com uma -C(O)-heteroarila. Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-heteroarila, o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00146] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -CN, por exemplo, -C(O)-alquil C_{1-5} -CN, -C(O)-alquil C_{1-4} -CN, -C(O)-alquil C_{1-3} -CN, -C(O)-alquil C_{1-2} -CN ou -C(O)-alquil C_1 -CN. Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com um ou dois -C(O)-alquil C_{1-6} -CN, de preferência, um -C(O)-alquil C_{1-6} -CN. Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -CN, o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00147] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -CN, por exemplo, -C(O)-alquil C_{1-5} -CN, -C(O)-alquil C_{1-4} -CN, -C(O)-alquil C_{1-3} -CN, -C(O)-alquil C_{1-2} -CN ou -C(O)-alquil C_1 -CN. Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com um ou dois -C(O)-alquil C_{1-6} -OH, de preferência um -C(O)-alquil C_{1-6} -OH. A porção -OH pode ser fixada a qualquer carbono do grupo -alquila C_{1-6} , de preferência o ω carbono. Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -CN, o anel heterocicloalquila pode, opcionalmente, ser substituído com um

ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R^2 .

[00148] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquil C_{1-5} - SO_2 -alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -alquil C_{1-4} - SO_2 -alquila C_{1-4} ,

[00149] $-C(O)$ -alquil C_{1-3} - SO_2 -alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -alquil C_{1-2} - SO_2 -alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -alquil C_1 - SO_2 -alquila C_1 . Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} , de preferência uma $-C(O)$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a heterocicloalquila R^2 é substituída com $-C(O)$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} , o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[00150] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -O-alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -O-alquila C_{1-4} , $-C(O)$ -O-alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -O-alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -O-alquila C_1 . Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas $-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} , de preferência uma $-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a heterocicloalquila R^2 é substituída com $-C(O)$ -O-alquila C_{1-6} , o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme aqui definido para os substituintes R^2 .

[00151] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com $-C(O)$ -alquil C_{1-6} - NR^6R^7 , por exemplo, $-C(O)$ -alquil C_{1-5} - NR^6R^7 , $-C(O)$ -alquil C_{1-4} - NR^6R^7 , $-C(O)$ -alquil C_{1-3} - NR^6R^7 , $-C(O)$ -alquil C_{1-2} - NR^6R^7 , ou $-C(O)$ -alquil C_1 - NR^6R^7 , em que R^6 e R^7 são cada um, independentemente, H; -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 ; -cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila; $-C(O)H$, ou $-CN$.

[00152] Em aspectos preferenciais, R^6 e R^7 são cada um, independentemente, H, -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, a R^2 heterocicloalquila é substituída com um ou dois -C(O)-alquil C_{1-6} -NR⁶R⁷, de preferência um -C(O)-alquil C_{1-6} -NR⁶R⁷. Naqueles aspectos em que a heterocicloalquila R^2 é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -NR⁶R⁷, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme aqui definido, para os substituintes R^2 .

[00153] Em alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , por exemplo, -C(O)-alquil C_{1-5} -O-alquila C_{1-5} , -C(O)-alquil C_{1-4} -O-alquila C_{1-4} , -C(O)-alquil C_{1-3} -O-alquila C_{1-3} , -C(O)-alquil C_{1-2} -O-alquila C_{1-2} ou -C(O)-alquil C_1 -O-alquila C_1 . Em certos aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , a -alquila C_{1-6} é opcionalmente substituída com -OH; -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 ; ou -NR⁶R⁷ (em que R^6 e R^7 são, cada um, independentemente H; -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 ; -cicloalquila C_{3-6} ; -C(O)H; ou -CN). Em aspectos preferenciais, a R^6 e R^7 são, cada uma, independentemente, H e -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 -C(O)-alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} é substituído com -OH. Em outros 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 alguns aspectos, a R^2 heterocicloalquila é substituída com uma ou duas -C(O)-alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , de preferência uma -C(O)-alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} . Naqueles aspectos em que a R^2 heterocicloalquila é substituída com

-C(O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00154] Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquilC₀₋₆heterocicloalquila, por exemplo, -C(O)-alquilC₀₋₅heterocicloalquila, -C(O)-alquilC₀₋₄heterocicloalquila, -C(O)-alquilC₀₋₃heterocicloalquila, -C(O)-alquilC₀₋₂heterocicloalquila, -C(O)-alquilC₀₋₁heterocicloalquila, -C(O)-alquilC₁heterocicloalquila ou -C(O)-alquilC₀heterocicloalquila. Os grupos heterocicloalquila substituintes preferenciais incluem tetra-hidrofuranila, piperidinila, pirrolidinila e similares. Em certos aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquilC₁₋₆heterocicloalquila, a alquila C₁₋₆ é opcionalmente substituída com oxo. Em certos aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquilC₀₋₆heterocicloalquila, a porção do substituinte heterocicloalquila pode ser não substituída ou substituída com -alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou -alquila C₁. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquilC₀₋₆heterocicloalquila, o anel R² heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui, para os substituintes R².

[00155] Em alguns aspectos, a R² heterocicloalquila é substituída com -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), em que R³, R⁴ e R⁵ são como descritos na presente invenção e 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, o R⁸ é H. Nestes aspectos, R³ é H; -CN; halogênio;-haloalquila C₁₋₆; ou alquila C₁₋₆. Em algumas modalidades, R³ é H. Em outros aspectos, R³ é -CN. Em ainda outros aspectos, R³ é halogênio, por exemplo, F ou Cl. Em ainda outros aspectos, R³ 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. Em aspectos adicionais, a R³ é -alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou -alquila C₁. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00156] Em aspectos preferenciais da revelação, a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵). Nessas modalidades, R₃ é H; -CN; halogênio; -haloalquila C₁₋₆; ou -alquila C₁₋₆. Em algumas modalidades, R³ é H. Em outros aspectos, R³ é -CN. Em ainda outros aspectos, R³ é halogênio, por exemplo, F ou Cl. Em ainda outros aspectos, R³ é -haloalquila C₁₋₆, por exemplo, -haloalquila C₁₋₅, -haloalquila C₁₋₄, -haloalquila C₁₋₃, -haloalquila C₁₋₂ ou -haloalquila C₁, incluindo -CF₃,

[00157] -CH₂CH₂F e similares. Em aspectos adicionais, R³ é -alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou -alquila C₁. Naqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), o anel heterocicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou dois substituintes adicionais, conforme definido aqui para os substituintes R².

[00158] Em aspectos preferenciais, R² heterocicloalquila é substituída com C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; -C(O)-alquila C₁₋₆; ou -NR⁶R⁷. Em aspectos mais preferenciais, a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵). Em outros aspectos preferenciais, a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; -C(O)-alquila C₁₋₆; ou -NR⁶R⁷; em que R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente, H ou alquila (C₁₋₆).

[00159] Em outros aspectos, o R² é substituído com halogênio; CN; OH; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-OH; O-alquila C₁₋₆; cicloalquila

C₃₋₆; NH₂; ou alcarila C₁₋₂. Em ainda outros aspectos, o R² é substituído com C(=O)H; (C=O)-alquila C₁₋₆; (C=O)-cicloalquila C₃₋₆; (C=O)-haloalquila C₁₋₆; (C=O)-alquinila; (C=O)-fenila; (C=O)-alquilC₁₋₆-CN; (C=O)-alquilC₁₋₆-OH; (C=O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; ou (C=O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, sendo que o -alquilC₁₋₆ é opcionalmente substituído com OH, O-alquila C₁₋₆ ou NR⁶R⁷. Em alguns aspectos, o R² é substituído com (C=O)-alquilC₀₋₁-heterocicloalquila, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆. Em outros aspectos, o R² é substituído com SO₂-alquila, (C=O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆ ou SO₂-alquenila C₂₋₆.

[00160] Nessas modalidades que utilizam R⁴ e R⁵, ou seja, aqueles aspectos em que a R² heterocicloalquila é substituída com -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵) ou -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), R⁴ e R⁵ são cada um, independentemente, H; halogênio; -alquila C₁₋₆; -O-alquila C₁₋₆; -alquilC₀₋₆-cicloalquila C₃₋₆ é opcionalmente substituída com -alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-OH; -alquilC₀₋₆-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-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -NHC(O)-alquila C₁₋₆; ou o ligante-PEG-biotina.

[00161] Dentro do escopo da revelação, a ligação dupla presente em qualquer uma de -C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵) ou -NR⁸-C(O)-C(R³)=CR⁴(R⁵) pode ser configuração *Z* ou *E*.

[00162] Em alguns aspectos, nem o R⁴ e nem o R⁵ é H.

[00163] Em aspectos mais preferenciais, cada um de R⁴ e R⁵ é H.

[00164] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R⁴ e R⁵ é halogênio, por exemplo, F ou Cl.

[00165] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R⁴ e R⁵ é alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou alquila -C₁.

[00166] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em alguns desses aspectos, o outro de 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.

[00167] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em alguns desses aspectos, o outro de 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.

[00168] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R⁴ e R⁵ é -alquilC₀₋₆heterocicloalquila, por exemplo, -alquilC₁₋₆heterocicloalquila, -alquilC₀₋₄heterocicloalquila, -alquilC₀₋₃heterocicloalquila, -alquilC₀₋₂heterocicloalquila, -alquilC₀₋₁heterocicloalquila, -alquilC₁heterocicloalquila ou -alquilC₀heterocicloalquila. 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 alguns desses aspectos, o substituinte heterocicloalquila pode ser substituído 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, o substituinte heterocicloalquila pode ser substituído com -alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou -alquila -C₁.

[00169] Em alguns aspectos, um dentre R⁴ e R⁵ é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R⁴ e R⁵, é -alquilC₁₋₆-OH, por exemplo, -alquilC₁₋₅-OH, -alquilC₁₋₄-OH, -alquilC₁₋₃-OH, -alquilC₁₋₂-OH ou -alquilC₁-OH. A porção -OH pode ser fixada a qualquer carbono do grupo -alquila C₁₋₆, de preferência o ω carbono.

[00170] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns desses aspectos, o outro de 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 alquil -C₀-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, mais preferencialmente, R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente H ou -alquila C₁₋₆.

[00171] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R^4 e R^5 é -alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₅, -alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₄,

[00172] -alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₃, -alquilC₁₋₂-O-alquila C₁₋₂ ou -alquilC₁-O-alquila C₁.

[00173] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R^4 e R^5 é -alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquilC₁₋₅-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₅, -alquilC₁₋₄-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₄, -alquilC₁₋₃-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₃, -alquilC₁₋₂-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₂, -alquilC₁-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁, -alquilC₁₋₅-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₅, -alquilC₁₋₄-NH-alquilC₁₋₅-O-alquila C₁₋₄, -alquilC₁₋₃-NH-alquilC₁₋₄-O-alquila C₁₋₃, -alquilC₁₋₂-NH-alquilC₁₋₃-O-alquila C₁₋₂, -alquilC₁-NH-alquilC₁₋₂-O-alquila C₁ ou -alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀-O-alquila C₁₋₆.

[00174] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R^4 e R^5 é -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆, por exemplo, -alquilC₁₋₅-NHSO₂-alquila C₁₋₅, -alquilC₁₋₄-NHSO₂-alquila C₁₋₄, -alquilC₁₋₃-NHSO₂-alquila C₁₋₃, -alquilC₁₋₂-NHSO₂-alquila C₁₋₂ ou -alquilC₁-NHSO₂-alquila C₁.

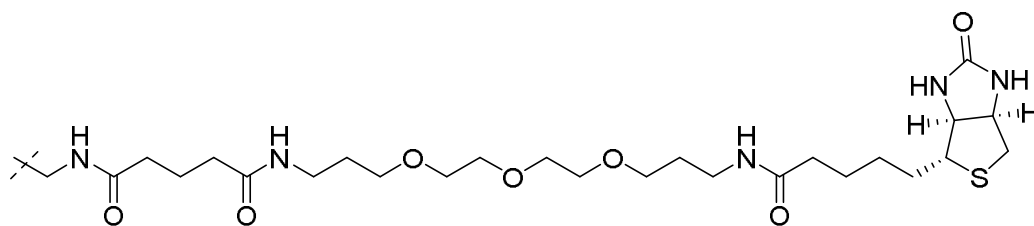
[00175] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns

desses aspectos, o outro de R^4 e R^5 é -alquil C_{1-6} -SO₂-alquila C_{1-6} , por exemplo, -alquil C_{1-5} -SO₂-alquila C_{1-5} , -alquil C_{1-4} -SO₂-alquila C_{1-4} ,

[00176] -alquil C_{1-3} -SO₂-alquila C_{1-3} , -alquil C_{1-2} -SO₂-alquila C_{1-2} ou -alquil C_1 -SO₂-alquila C_1 .

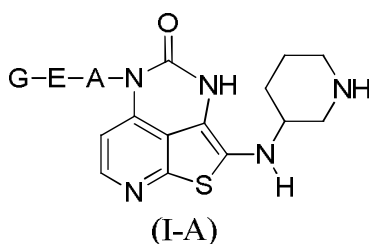
[00177] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R^4 e R^5 é -NHC(O)-alquila C_{1-6} , por exemplo, -NHC(O)-alquila C_{1-5} , -NHC(O)-alquila C_{1-4} , -NHC(O)-alquila C_{1-3} , -NHC(O)-alquila C_{1-2} ou -NHC(O)-alquila C_1 .

[00178] Em alguns aspectos, um dentre R^4 e R^5 é H. Em alguns desses aspectos, o outro de R^4 e R^5 é o ligante-PEG-biotina, de preferência



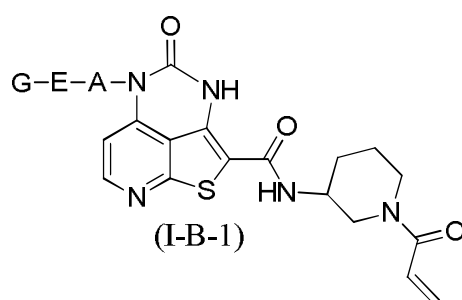
[00179] Em aspectos preferenciais, um dentre R^4 e R^5 é H e o outro dentre R^4 e R^5 é alquila C_{1-6} (por exemplo, metila, t-butila); cicloalquila (por exemplo, ciclopropila); -alquil C_{1-6} -NR⁶R⁷ (por exemplo, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-NH₂, -C(CH₃)₂-NHCH₃, -C(CH₃)₂-N(CH₃)₂; -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} (por exemplo, -C(CH₃)₂-OCH₃, -C(CH₃)₂-OCH₂CH₃); -alquil C_{0-6} heterocicloalquila substituída com -alquila C_{1-6} (por exemplo, -C(CH₃)-oxetanila).

[00180] Um subgênero preferencial da fórmula I é:

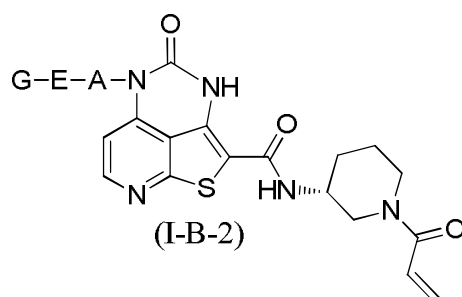


em que o anel piperidinila é substituído no nitrogênio do anel com qualquer 1 ou 2 dos substituintes R^2 aqui definidos.

[00181] Modalidades adicionais da revelação incluem os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de fórmula (I-B-1) de fórmula (I-B-2):



e



[00182] Dentro do escopo da revelação, A pode ser uma ligação. Também dentro do escopo da revelação, A pode ser piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio, de preferência F; benzotiofenila; ou pirazolila. Também dentro do escopo da revelação, A pode ser piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzotiofenila; ou pirazolila. Também de acordo com a revelação, qualquer uma das porções A (excluindo uma ligação) pode ser não substituída ou substituída com 1, 2, 3 ou substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionado 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.

[00183] Em alguns aspectos, A é piridila. A piridila pode ser fixada a qualquer um dos compostos de fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do 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, com um substituinte. O substituinte piridila pode ser ligado a qualquer átomo de carbono do 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 disponível do anel 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 do anel disponível com halogênio, por exemplo, com F ou Cl. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com -SF₅. A piridila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com a -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 do 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 do anel disponível com -haloalquila C₁₋₆, por exemplo, -haloalquila C₁₋₅, -haloalquila C₁₋₄, -haloalquila C₁₋₃, -haloalquila C₁₋₂ ou -ha-

haloalquila C₁, incluindo –CF₃, CH₂CH₂F, e similares. Substituintes preferenciais em que A é piridila incluem -C₁₋₆alquila, com -alquila C₁ sendo mais preferida e com um substituinte –alquila C₁ sendo mais preferencial. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[00184] 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 disponível do anel 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 do anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com -SF₅. A fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do 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 do anel 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 fenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com -C-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 fenila que pode ser fixado a qualquer átomo de carbono do anel fenila, de preferência em posição orto em relação ao ponto de ligação da porção fenila ao composto de fórmula I. Substituintes preferenciais, em que A é fenila, incluem -alquila C₁₋₆, com -alquila C₁ sendo a mais preferencial. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[00185] Em alguns aspectos, A é naftalenila. De preferência, a naftalenila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência com um substituinte. A naftalenila pode ser substituída em qualquer átomo

de carbono disponível do anel 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 do anel disponível com -SF₅. A naftaleinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com a -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 do 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 naftalenila 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 dos seus átomos de carbono ao composto de fórmula I. O substituinte naftalenila pode ser ligado a qualquer átomo de carbono de anel do anel naftalenila, de preferência em posição orto em relação ao ponto de fixação da porção naftalenila ao composto de fórmula I. Os substituintes preferenciais em que A é naftalenila incluem -alquila C₁₋₆, com -alquila C₁ sendo a mais preferencial. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[00186] Em alguns aspectos, A é pirimidinila. A pirimidinila pode ser ligada a qualquer um dos compostos da fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do anel através de qualquer átomo de carbono do anel. De preferência, a pirimidinila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência, com um substituinte. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel 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 do anel disponível com halogênio, por exemplo, F ou Cl. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com $-SF_5$. A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível 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 pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com a $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -alquila C_{1-4} , $-C(O)$ -alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -alquila C_1 . A pirimidinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível 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 $-CF_3$, CH_2CH_2F e similares. Substituintes preferenciais, em que A é pirimidinila, incluem $-$ alquila C_{1-6} , com $-$ alquila C_1 sendo a mais preferencial. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[00187] Em alguns aspectos, A é pirazinila. A pirazinila pode ser ligada a qualquer um dos compostos da fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do 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 disponível do anel 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 pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel com halogênio, por exemplo, F ou Cl. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com $-SF_5$. A pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel 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 pirazinila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel com $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -alquila C_{1-4} , $-C(O)$ -alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -alquila C_1 . A pirazinila

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 pirazinila incluem -alquila C₁₋₆, com -alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[00188] Em alguns aspectos, A é piridazinila. A piridazinila pode ser ligada a qualquer um dos compostos da fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do 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 disponível do anel 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 do 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 do 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 do 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 piridazinila 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 piridazinila incluem -alquila C₁₋₆, com -alquila C₁ sendo da máxima preferência. Outros substituintes preferenciais incluem halogênio, em particular F e Cl.

[00189] Em alguns aspectos, A é benzo[d]dioxolila. A benzo[d]dioxolila pode ser fixada a qualquer um dos compostos da fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do anel. A benzo[d]dioxolila pode ser não substituída ou pode ser substituída com um ou dois halogênios, de preferência F. De preferência, a benzo[d]dioxolila é substituída com um ou dois outros substituintes. A benzo[d]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel com -alquila C₁₋₆, por exemplo, a -alquila C₁₋₅, -alquila C₁₋₄, -alquila C₁₋₃, -alquila C₁₋₂ ou -alquila C₁. A benzo[d]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel com halogênio, por exemplo, com F ou Cl. A benzo[d]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com -SF₅. A benzo[d]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel 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 benzo[d]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do 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 benzo[d]dioxolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel 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.

[00190] Em alguns aspectos, A é benzotiofenila. A benzotiofenila pode ser fixada a qualquer um dos compostos da fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do anel. De preferência, a benzotiofenila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência com um substituinte. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel 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

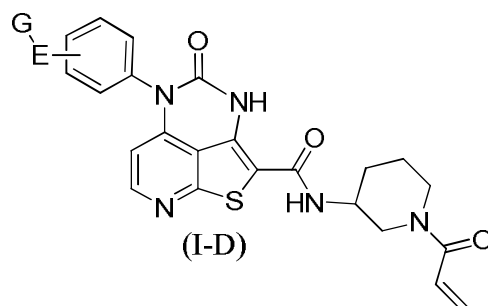
átomo de carbono de anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com $-SF_5$. A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com a $-O$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-O$ -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 benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com a $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -alquila C_{1-4} , $-C(O)$ -alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -alquila C_1 . A benzotiofenila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível 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 $-CF_3$, CH_2CH_2F e similares.

[00191] Em alguns aspectos, A é pirazolila. A pirazolila pode ser fixada a qualquer um dos compostos da fórmula I (ou seus subgêneros) através de qualquer átomo de carbono do anel. De preferência, a pirazolila é substituída com um ou dois substituintes, de preferência com um substituinte. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono disponível do anel 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 pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com halogênio, por exemplo F ou Cl. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono de anel disponível com $-SF_5$. A pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível 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 pirazolila pode ser substituída em qualquer átomo de carbono do anel disponível com $-C(O)$ -alquila C_{1-6} , por exemplo, $-C(O)$ -alquila C_{1-5} , $-C(O)$ -alquila C_{1-4} , $-C(O)$ -alquila C_{1-3} , $-C(O)$ -alquila C_{1-2} ou $-C(O)$ -alquila C_1 . A pirazolila 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.

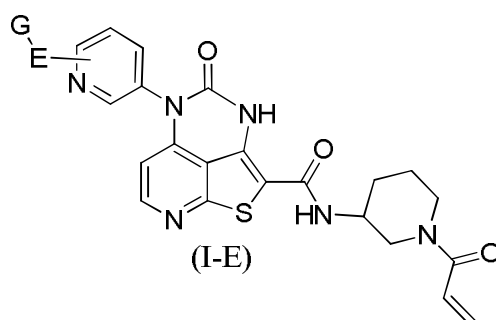
[00192] Em aspectos preferenciais, A é uma porção fenila, piridila, pirimidila ou pirazinila não substituída ou substituída, com piridinila sendo particularmente preferencial. Naqueles aspectos em que a porção fenila, piridila, pirimidila ou pirazinila é substituída, os substituintes preferenciais incluem -alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila) e halogênio (por exemplo, F ou Cl), com metila sendo particularmente preferencial.

[00193] São modalidades adicionais da revelação os compostos de fórmula (I) que têm os subgêneros de fórmula (I-D):



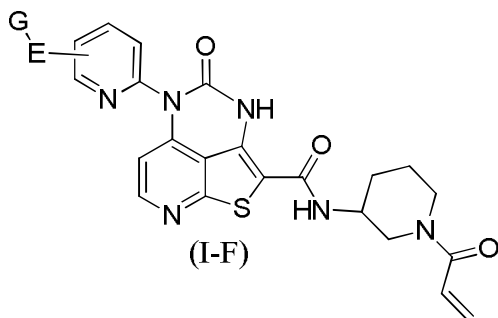
sendo que a porção fenila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[00194] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-E):



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

[00195] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-F):



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

[00196] 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 na porção A. A porção E também pode ser fixada através de qualquer átomo de carbono disponível na porção G.

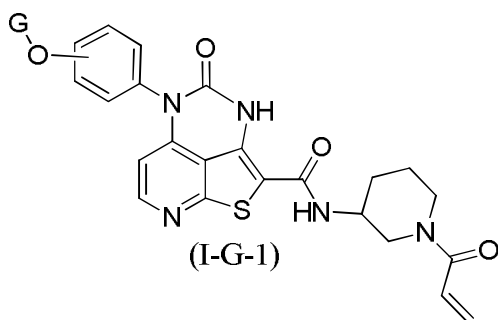
[00197] Em aspectos preferenciais, E é -O-. Em outros aspectos preferenciais, E é uma ligação.

[00198] Em alguns aspectos da revelação, E é -C(O)-NH-, sendo que a porção A-E-G é A-C(O)-NH-G.

[00199] Em outros aspectos da revelação, E é -CH₂-.

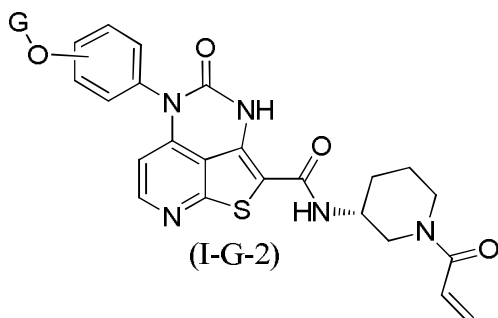
[00200] Em ainda outros aspectos da revelação, E é -CH₂-O-, em que a porção A-E-G é A-CH₂-O-G.

[00201] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-G-1):



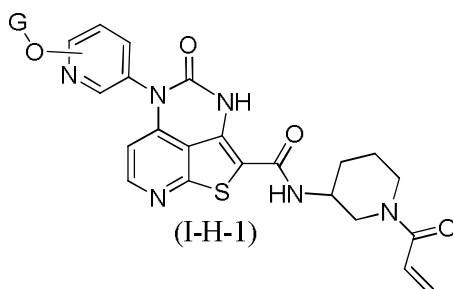
sendo que a porção fenila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[00202] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-G-2):



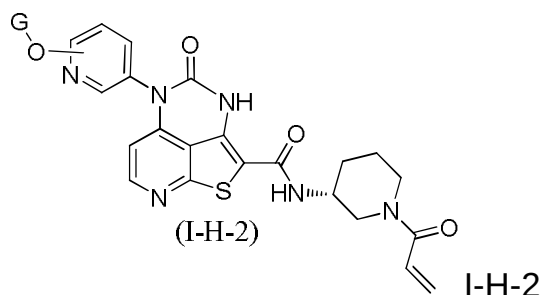
sendo que a porção fenila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[00203] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-H-1):



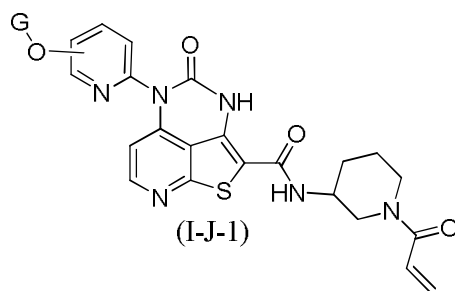
em que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[00204] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-H-2):



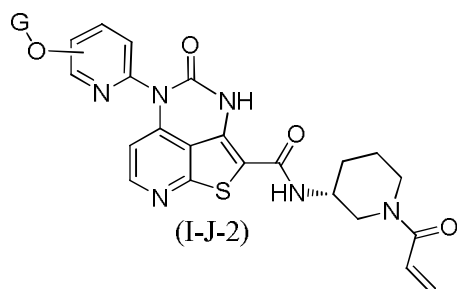
em que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[00205] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-J-1):



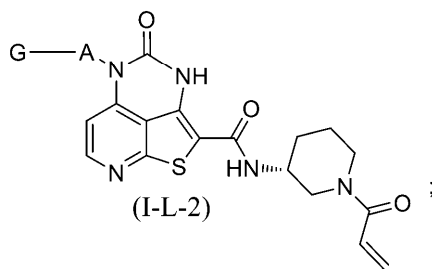
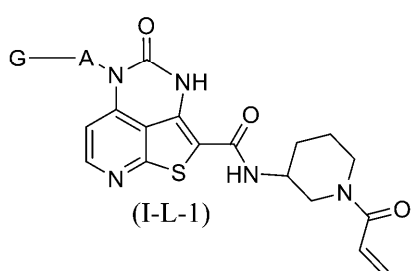
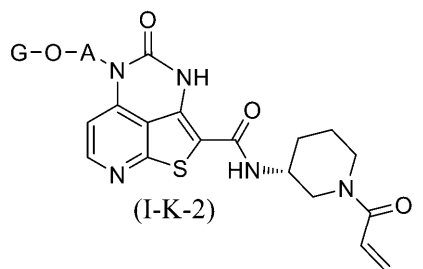
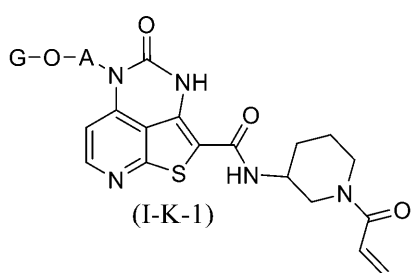
em que a porção piridila pode ser não substituída ou substituída com 1 ou 2 substituintes em qualquer átomo de carbono disponível.

[00206] São modalidades adicionais da revelação os compostos de Fórmula (I) que têm os subgêneros de Fórmula (I-J-2):



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

[00207] Outros subgêneros preferenciais da fórmula I são:



[00208] 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 a tofenila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, independentemente selecionados do grupo consistindo

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.

[00209] Em alguns aspectos, G é H.

[00210] Em outros aspectos, G é -cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[00211] 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.

[00212] 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.

[00213] Em outros aspectos, G é uma heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio, por exemplo, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila ou oxetanila.

[00214] Em aspectos preferenciais, G é -fenila-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 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 (em que R⁶ e R⁷ são conforme é anteriormente descrito na presente invenção); e -C(O)-alquila C₁₋₆. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila podem ser substituídos por halogênio, por exemplo, F ou Cl. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila pode ser substituído 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 pode ser substituído 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 pode ser substituído 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 pode ser substituído 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 pode ser substituído 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 pode ser substituído 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. O um ou ambos os anéis fenila da porção -fenil-CH₂-O-fenila pode ser substituída 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.

[00215] 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.

[00216] 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. Nestes aspectos, 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.

[00217] 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 -SO₂-alquila C₁.

[00218] Em alguns aspectos, G é -OH.

[00219] 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 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 (em que R⁶ e R⁷ são conforme anteriormente descritos na presente invenção); e -C(O)-alquila C₁₋₆. A fenila pode ser substituída com halogênio, por exemplo, F ou Cl. A fenila 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 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 ciclo-hexila. 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 -alquilC₁-O-alquila C₁. A fenila

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

[00220] 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 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} ; $-C(O)-NR^6R^7$ (em que R^6 e R^7 são conforme anteriormente descrito na presente invenção); e $-C(O)$ -alquila C_{1-6} . A piridila pode ser substituída com halogênio, por exemplo, F ou Cl. A piridila 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 piridila 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 piridila 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 piridila pode ser substituída com -cicloalquila C_{3-6} , por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A piridila 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 piridila pode ser substituída com -CN. A piridila pode ser substituída com -CN. A piridila pode ser substituída com -alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} , por exem-

plo, -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 piridila pode ser substituída com -C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, preferencialmente, 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 piridila 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.

[00221] Em alguns aspectos, G é piridazinila. Nesses aspectos, a piridazinila pode ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes, de preferência 1 ou 2 substituintes, com mais preferência 1 substituinte, independentemente selecionado do grupo que consiste em halogênio; -alquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -O-alquila C₁₋₆; -CN; -OH; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -C(O)-NR⁶R⁷ (em que R⁶ e R⁷ são conforme anteriormente descritos na presente invenção); e -C(O)-alquila C₁₋₆. A piridazinila pode ser substituída com halogênio, por exemplo F ou Cl. A piridazinila 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 piridazinila 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 piridazinila 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 piridazinila pode ser substituída com -cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A piridazinila 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 piridazinila

pode ser substituída com -CN. A piridazinila pode ser substituída com -CN. A piridazinila 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 piridazinila pode ser substituída com -C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, preferencialmente, 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 piridazinila pode ser substituída 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.

[00222] 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 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 (em que R⁶ e R⁷ são conforme anteriormente descrito na presente invenção); e -C(O)-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 -CN. 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 -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 pirimidinila 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.

[00223] 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 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 (em que R⁶ e R⁷ são conforme anteriormente descrito na presente invenção); e -C(O)-alquila C₁₋₆. A benzofuranila pode ser substituída com halogênio, por exemplo, F ou Cl. A benzofuranila 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 benzofuranila 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 benzofuranila 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 benzofuranila pode ser substituída com -cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila ou ciclo-hexila. A benzofuranila 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 benzofuranila pode ser substituída com -CN. A benzofuranila pode ser substituída com -CN. A benzofuranila 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 benzofuranila pode ser substituída com -C(O)-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ são, preferencialmente, 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, ciclo-pentila 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 C₁₋₆, -C(O)-alquila C₁₋₄, -C(O)-alquila C₁₋₃, -C(O)-alquila C₁₋₂, ou -C(O)-alquila C₁.

[00224] 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 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 (em que R⁶ e R⁷ são conforme anteriormente descrito na presente invenção); e -C(O)-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

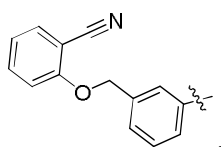
-haloalquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com -O-haloalquila C₁₋₆, por exemplo, -O-haloalquila C₁₋₅, -O-haloalquila C₁₋₄, -O-haloalquila C₁₋₃, -O-haloalquila C₁₋₂ ou -O-haloalquila C₁. A tiofenila pode ser substituída com -cicloalquila C₃₋₆, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila 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 -CN. 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, preferencialmente, 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, -C(O)-alquila C₁₋₄, -C(O)-alquila C₁₋₃, -C(O)-alquila C₁₋₂ ou -C(O)-alquila C₁.

[00225] Em aspectos preferenciais, G é fenila, piridila, piridizinila, ou pirazinila não substituída ou substituída. Naqueles aspectos em que G é fenila, piridila, piridizinila 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).

[00226] Em aspectos preferenciais, G é fenila, piridila, piridizinila ou pirazinila não substituída ou substituída, e E é -CH₂- ou O. Naqueles aspectos em que G é fenila, piridila, piridizinila ou pirazinila substituída, e E é -CH₂- ou O, substituintes preferenciais incluem alquila C₁₋₆ (por exemplo, metila). Em outros aspectos preferenciais, G é alquila C₁₋₆ (por exemplo,

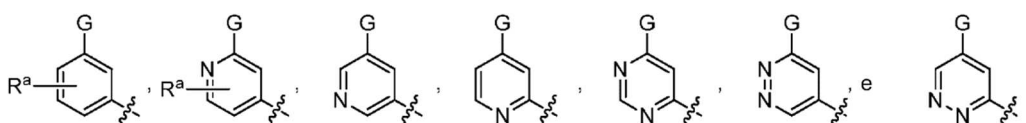
-isopropila) e E é $-\text{CH}_2-$ ou O.

[00227] Em modalidades preferenciais, particularmente aquelas em que os compostos são de fórmula II', G é selecionado do grupo que consiste em cicloalquila C_{3-6} ; oxetanila; tetra-hidrofuranila; tetra-hidropirranila; benzofuran-7-iloxi; piridila; piridila substituída com CH_3 ; fenila; fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , OH, O-alquila C_{1-6} , O-haloalquila C_{1-6} , CH_2OCH_3 , $(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ e cicloalquila C_{3-6} ; e

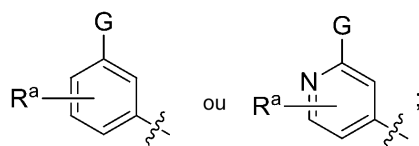


[00228] Em aspectos mais preferenciais, G é fenila ou fenila substituída com alquila C_{1-6} .

[00229] Em modalidades preferenciais, particularmente aquelas em que os compostos são de fórmula III', G-A é selecionado do grupo que consiste em

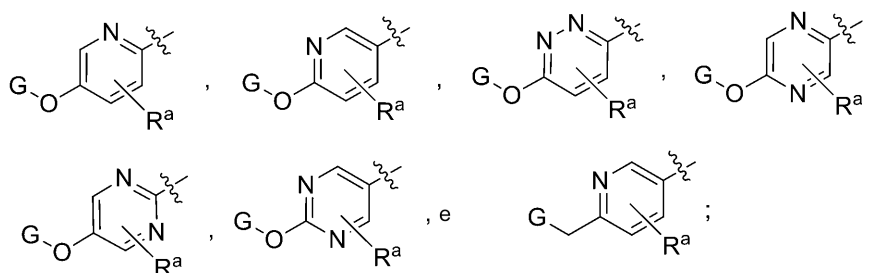


em que G é fenila; ou fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , piridila, oxetan-3-ila e tetra-hidro-2H-piran-4-ila; e R^a é H ou CH_3 . Em aspectos mais preferenciais, G-A é

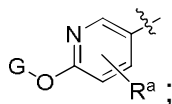


em que G é fenila ou fenila substituída com alquila C₁₋₆.

[00230] Em modalidades preferenciais, particularmente aquelas em que os compostos são de fórmula IV', G-E-A é selecionado do grupo que consiste em:



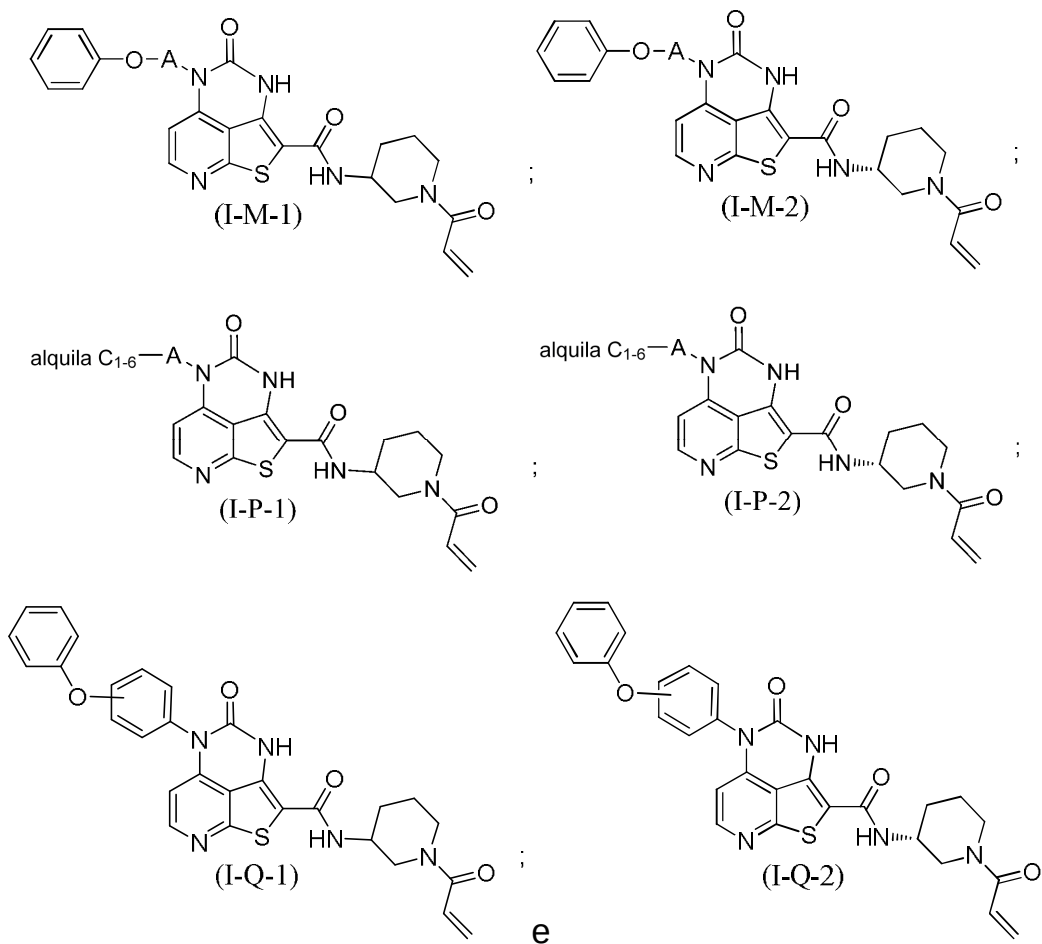
em que G é selecionado do grupo que consiste em: alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, tetra-hidro-2H-piran-4-il, piridazin-3-ila, fenila e fenila substituída com F; e R^a é H ou CH₃; Em aspectos mais preferenciais, G-E-A é



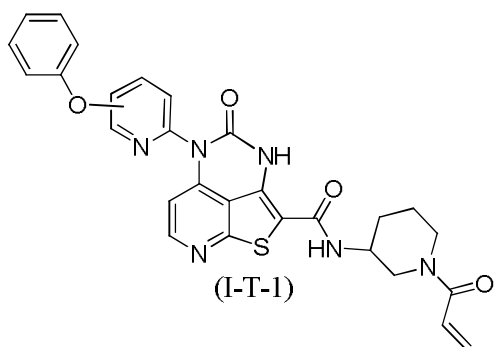
R^a é CH₃; e G é fenila.

[00231] Em modalidades preferenciais, particularmente aquelas em que os compostos têm a fórmula V', G é selecionado do grupo que consiste em: alquila C₁₋₆ haloalquila C₁₋₆; fenila; fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-alquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, (C=O)-alquila C₁₋₆, SF₅, OH, NH₂, N(CH₃)₂, OCH₂CH₂OCH(CH₃)₂ e SO₂-alquila C₁₋₆; benzo[d]dioxolila opcionalmente substituída com Cl; 2-metilpiridin-3-ila; 2-isopropilpiridin-4-ila; benzotiofenila; naftalenila; e 2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-ila.

[00232] Os subgêneros preferenciais da fórmula I incluem:

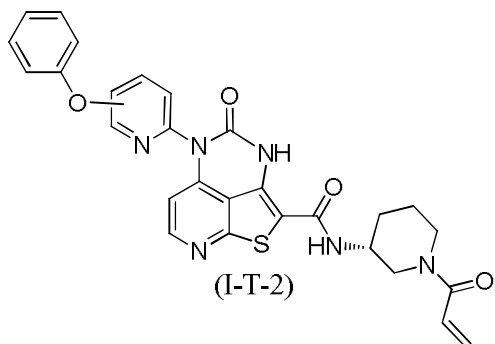


sendo que a fenila A é não substituída ou substituída, de preferência com -alquila C₁₋₆.

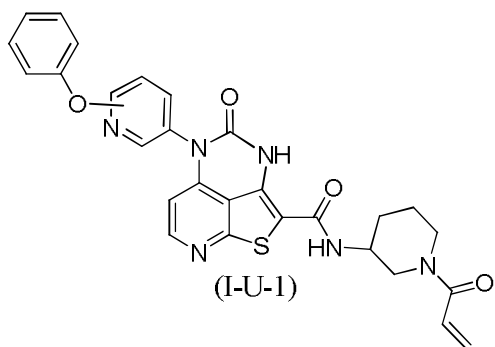


sendo que a piridila A é não substituída ou substituída, de

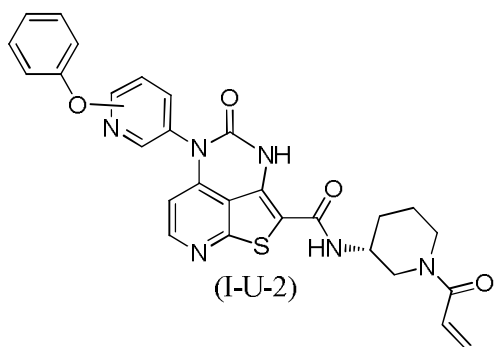
preferência com -alquila C₁₋₆.



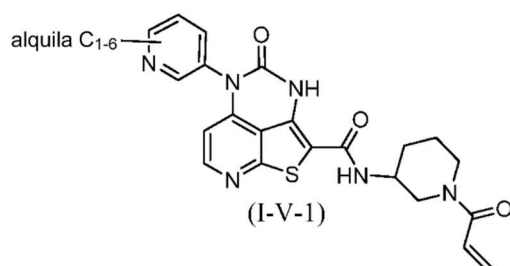
sendo que a piridila A é não substituída ou substituída, de preferência com -alquila C₁₋₆.



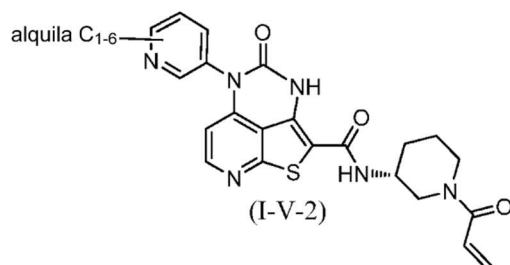
sendo que a piridila A é não substituída ou substituída, de preferência com -alquila C₁₋₆.



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



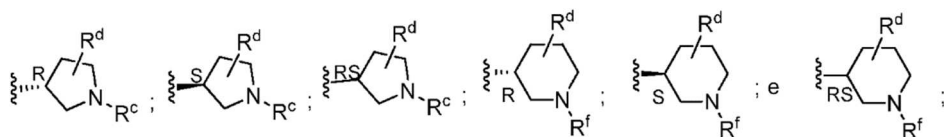
sendo que a piridila A é não substituída ou substituída, de preferência com -alquila C₁₋₆.



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

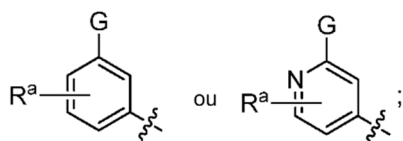
[00233] Naquelas modalidades da revelação em que os compostos são de fórmula (II'), de preferência R^a é H ou CH₃; n é 1; E é O; G é fenila ou fenila substituída com alquila C₁₋₆;

o anel B é



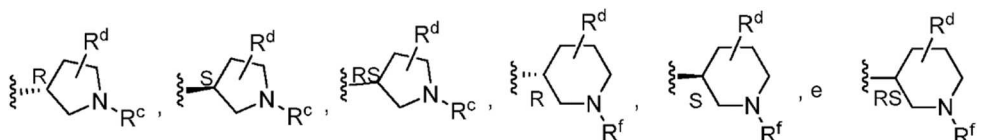
e R^c e R^f são (C=O)CH=CH₂; e R^d é H.

[00234] Naquelas modalidades da revelação em que os compostos são de fórmula (III'), de preferência G-A é



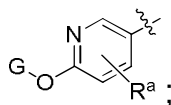
G é fenila ou fenila substituída com alquila C_{1-6} ;

o anel B é:



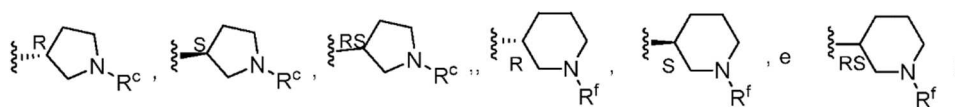
e R^c e R^f são $(C=O)CH=CH_2$; e R^d é H.

[00235] Naquelas modalidades da revelação em que os compostos são de fórmula (IV'), de preferência G-E-A é



R^a é CH_3 ; G é fenila;

o anel B é



e R^c e R^f são $(C=O)CH=CH_2$.

[00236] Outra modalidade da presente revelação é um composto selecionado do grupo consistindo em:

[00237] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00238] N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00239] N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00240] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00241] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00242] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00243] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00244] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00245] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00246] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00247] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00248] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00249] N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00250] N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00251] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00252] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00253] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00254] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00255] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00256] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00257] (R,E)-N-(1-(2-ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)Aciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00258] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00259] (R,E)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00260] (R)-5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00261] (S,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00262] (R)-N-(1-(2-Cloroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00263] (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00264] N-((3S,4R)-1-Acrlóil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00265] (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00266] (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00267] N-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00268] (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00269] (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00270] N-((3S,4R)-1-Acrlóil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00271] (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00272] N-((3S,4S)-1-Acrlóil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00273] N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00274] (R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)- N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00275] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00276] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00277] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-¹³C-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00278] (R)-N-(1-(But-2-inil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00279] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00280] (S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00281] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00282] (R)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propiloilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00283] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00284] (R)-N-(1-(2-Fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00285] (R)-N-(1-(2-Fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00286] N-((3*S*,4*S*)-1-Acrlóil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00287] (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00288] (R)-5-(4-(2,6-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00289] (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(**S*)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00290] N-((3*S*,4*S*)-1-Acrlóil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00291] (R)-N-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00292] (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00293] (R)-5-(4-(2-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00294] N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00295] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00296] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00297] (S)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00298] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00299] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00300] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00301] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;

[00302] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00303] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00304] (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00305] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00306] (R)-5-(4-(Benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00307] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00308] (R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00309] (R)-5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00310] (R)-N-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00311] (R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00312] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00313] (R)-N-(1-Acrlóilpirrolidin-3-il)-5-(2,3-dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00314] (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00315] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00316] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00317] (R)-N-(1-acrlóilpirrolidin-3-il)-5-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)-4-

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

[00318] (S)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00319] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00320] (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00321] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de (R)-tetra-hidro-2H-piran-3-ila;

[00322] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00323] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00324] (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00325] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00326] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00327] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00328] N-(1,6-Dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00329] (R)-N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00330] N-((3S,4R)-4-Fluoro-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

[00331] (R)-N-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00332] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2 H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00333] N-(1-Cianoazepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00334] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00335] (R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00336] (R,E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00337] (R)-N-(1-Isopropilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00338] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00339] N-(1,6-Dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00340] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00341] (R,E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00342] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilamino)propa-noil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenafti-leno-2-carboxamida;
- [00343] (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00344] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00345] N-(1-Aciloilazetidín-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00346] (R)-N-(1-¹³C-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00347] N-((R)-1-((R)-2-amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00348] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00349] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00350] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00351] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00352] (R,Z)-N-(1-(But-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00353] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-

- 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00354] (R)-N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00355] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00356] N-((R)-1-((S)-2-amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00357] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00358] N-((R)-1-((S)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00359] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00360] (R)-N-(1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00361] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00362] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00363] (R)-5-(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00364] (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00365] N-(4-Metil-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00366] (R)-N-(1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00367] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00368] N-((3S,4R)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00369] (R)-5-(2-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00370] (R,Z)-N-(1-(2-Ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00371] (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00372] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00373] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00374] N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00375] N-((3S,4S)-4-Hidróxi-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00376] (R)-N-(1-(2-Ciano-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00377] (R)-N-(1-Etilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00378] N-((R)-1-((S)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00379] N-((R)-1-((R)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00380] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(trifluorometil)acrilil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00381] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00382] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00383] (R)-5-(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00384] (R)-5-(2-Metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00385] (R)-N-(1-Ciclopropilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00386] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00387] (R)-N-(1-(2-Aminoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00388] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-

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

[00389] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((6S)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00390] N-((3S,4R)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00391] N-((3R)-1-(3-Metoxibutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00392] N-((R)-1-((S)-3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00393] (R)-5-(4-(2-Etoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00394] N-((3R)-1-(3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00395] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00396] N-((3R,5R)-5-Fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00397] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propioloilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00398] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00399] (R)-N-(1-(3-Aminopropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00400] N-((3R,5S)-5-Fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00401] N-(1,3-Dimetilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00402] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(2-oxopiperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00403] N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00404] N-((3R,5R)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00405] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00406] (R)-5-(4-(2-Etilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00407] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(quinuclidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00408] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00409] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((6R)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00410] (R)-N-(5,5-Difluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00411] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00412] 13C-(R,Z)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00413] 13C-(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00414] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00415] N-((3R,5R)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00416] (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00417] (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00418] (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00419] (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00420] (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00421] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00422] N-((3S,4S)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00423] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazepan-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00424] (R)-N-(1-(3-Metóxi-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00425] N-(1-Cianoazepan-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00426] N-((R)-1-((R)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00427] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00428] N-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00429] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00430] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00431] (R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-ciano-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00432] (R,E)-N-(1-(3-(1-Aminociclopropil)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00433] N-((3R,5S)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00434] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00435] (R,E)-N-(1-(3-Ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00436] N-((3S,4R)-4-Hidróxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00437] (R)-5-(4-(2-Ciclopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00438] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00439] N-(1,2-Dimetilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00440] (R)-N-(1-Metacriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00441] N-(1-(Ciclopropanecarbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00442] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazepan-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00443] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00444] N-((3S,4R)-4-Metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00445] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-5-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00446] (R)-5-(2-Metil-4-(m-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00447] N-((3S,4R)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00448] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00449] (R)-N-(1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00450] (R)-5-(4-(3-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00451] (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00452] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00453] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00454] N-((3S,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00455] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00456] (R)-5-(4-(2-Hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00457] (R,E)-N-(1-(3-Etoxiaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00458] (R)-5-(2-Fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00459] (R)-5-(4-(2-Isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-

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

[00460] N-((3R,5R)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00461] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00462] (R)-5-(4-(3-(Metoximetil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00463] (R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00464] (R,Z)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-fluoroacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00465] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00466] N-(1-Ciclopropilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00467] (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-metoxiacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00468] (R,E)-5-(*S)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00469] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-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;

- [00470] (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00471] (R)-5-(2,6-Difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00472] N-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00473] N1-((E)-4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4R,6aR)-2-oxoexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida;
- [00474] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00475] (R,E)-5-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00476] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)azetidín-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00477] N-((3S,4R)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00478] (R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00479] N-((3S,4S)-4-Hidróxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00480] N-((3S,4S)-4-Metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-feno-

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

[00481] N-((3S,4S)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00482] N-(1-(3-Metoxipropanoil)azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00483] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00484] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazetidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00485] (S)-5-(S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00486] (R)-5-(4-(Ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00487] N-(1-Etilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00488] N-(Azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00489] (R)-5-(R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00490] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00491] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00492] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00493] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-

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

[00494] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00495] N-((3R,5R)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00496] (R)-N-(1-(2-cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00497] (R,Z)-N-(1-(2-Fluorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00498] N-(1-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00499] (R)-N-(1-(2-Fluoro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00500] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00501] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00502] N-((3R,5S)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00503] (S)-5-(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-pirran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00504] N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00505] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00506] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-pi-ran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00507] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(p-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00508] (R)-N-(5,5-Difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxi-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;
- [00509] N-(1-Isopropilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00510] (R,E)-N-(1-(4,4-Dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-xamida;
- [00511] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4,5-di-hi-dro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00512] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo- N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00513] (R,Z)-N-(1-(2-Clorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fe-noxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-xamida;
- [00514] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluoro-metil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;
- [00515] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(m-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00516] (R)-5-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00517] (R)-5-(2,3-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00518] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-4-

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

[00519] (R)-5-(4-(2-Isopropoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00520] (R)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00521] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00522] (R)-5-(4-(3,5-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00523] (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00524] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00525] (S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00526] (R)-5-(2-Metil-4-(p-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00527] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(3-metilmorfolino)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00528] (R,E)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00529] (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00530] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00531] (R)-5-(4-(4-fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00532] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(3-metilmorfolino)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00533] (R)-5-(4-(Ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00534] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00535] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00536] (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00537] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00538] (R)-5-(4-(2,4-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00539] (R)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00540] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00541] (R)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00542] (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00543] (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00544] (S)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-

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

[00545] (S)-N-(1-Benzil-2-oxoazepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00546] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00547] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00548] N-((3R,5S)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00549] (R,EZ)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-(trifluorometil)aciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00550] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00551] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00552] (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00553] (R)-5-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00554] (R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00555] (R)-5-(^{*}S)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00556] (R)-N-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00557] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00558] (R)-5-(4-Ciclopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00559] (S)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00560] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00561] (R)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00562] (R)-5-(4-(2-Carbamoilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00563] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;
- [00564] (R)-6-Metil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00565] (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00566] (R)-5-(3,5-Diclorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00567] (R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00568] (R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00569] (R)-5-(4-Etóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00570] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butil)fenil)-4-oxo-

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

[00571] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00572] (R)-5-(3-Clorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00573] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00574] (R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00575] (S)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00576] (R)-5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00577] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00578] (R)-5-(4-Metoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00579] (R)-5-(*R)-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00580] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00581] (R)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00582] (R)-5-(3,4-Diclorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00583] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00584] (R)-4-Oxo-5-fenil-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00585] (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00586] (R)-5-(4-Metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00587] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00588] (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00589] (R)-5-(R)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00590] (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00591] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00592] (R)-5-(3-(Dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00593] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-isopropil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00594] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00595] (R)-5-(2-Metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00596] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00597] (R)-5-Isopropil-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-

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

[00598] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00599] (R)-N-(1-(3-Metóxi-3-metilbutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00600] (R,Z)-N-(1-(3-Acetamidoacrilol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00601] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00602] (R)-N-(1-(2-Cloroacrilol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00603] (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00604] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enol)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00605] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00606] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-trideuteriometilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00607] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00608] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00609] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00610] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonil)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00611] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00612] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00613] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00614] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00615] (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00616] (R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-(trideuteriometil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00617] (R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00618] (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-

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

[00619] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00620] (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00621] (R,E)-N-(1-(2-Cianobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00622] N-((R)-1-((S)-Azetidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00623] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilolil)piperidin-3-il)-5-(R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00624] (R,Z)-N-(1-(2-Fluoro-4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00625] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00626] (R)-2-(((1-Acrlilolilpiperidin-3-il)amino)metil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

[00627] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00628] (R)-N-(1-(2-Aminoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxife-

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

[00629] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(piperidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00630] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-morfolinoacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00631] (R)-N-(1-(2-Cloroacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00632] (R)-N-(1-(2-Cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00633] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00634] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00635] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00636] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00637] (R,E)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-metilaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00638] (R,EZ)-N-(1-(2-Cloro-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00639] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-morfolinobut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00640] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00641] (R)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00642] (R)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00643] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00644] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00645] (R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00646] (R)-5-(Benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00647] (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00648] (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxibenzil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00649] (R)-5-(2-Metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00650] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00651] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00652] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00653] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(4-isopropóxi-2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;
- [00654] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;
- [00655] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(naftalen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00656] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(1-benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00657] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00658] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00659] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00660] (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;
- [00661] (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida;
- [00662] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00663] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00664] (R)-5-(Benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00665] (R)-5-(Naftalen-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00666] (R)-5-(4-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00667] (R)-5-(1-Benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00668] 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*S)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00669] 5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*S)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00670] 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*R)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00671] 5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*R)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00672] N-(4-(Hidroxi metil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00673] N-(4-(Hidroxi metil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00674] (R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00675] (R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00676] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00677] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00678] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00679] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00680] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00681] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00682] (R)-5-(4-Isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00683] (R)-5-(4-Isopropil-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00684] (R,^{*}Z)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00685] (R,^{*}Z)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00686] (R,^{*}E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00687] (R,^{*}E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00688] N-((1-Aciloilpirrolidin-3-il)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00689] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00690] (R)-N-(1-(1H-Imidazol-1-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00691] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00692] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00693] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00694] 4-Oxo-N-(2-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00695] (R)-5-(4-Metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00696] (R)-5-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00697] (R)-5-(4-Metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00698] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00699] N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00700] N-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00701] (R)-5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00702] (R)-4-Oxo-5-(3-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00703] N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00704] N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00705] (*S)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00706] (*S)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00707] (*R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00708] (*R)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00709] (R,*E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00710] (R,*E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00711] (R,*Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00712] (R,*Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00713] (R,*Z)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00714] (R,*E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00715] (R,*Z)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-

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

[00716] (R,*E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00717] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00718] N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00719] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00720] N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00721] N-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00722] N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00723] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00724] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00725] N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-

4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

[00726] N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00727] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00728] (R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00729] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00730] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propa-noil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00731] (R)-N-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00732] N-(1-Aciloilazetidín-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00733] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00734] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00735] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00736] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00737] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(4-ciclobutóxi-2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00738] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00739] (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00740] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00741] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00742] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00743] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00744] N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00745] (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)aciloil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00746] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2'-cloro-[1,1'-bifenila]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00747] (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00748] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-

- 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00749] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00750] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00751] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00752] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00753] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00754] (S)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00755] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00756] (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00757] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00758] (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00759] N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;
- [00760] 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-

2-carboxamida;

[00761] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00762] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00763] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00764] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00765] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00766] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00767] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00768] (R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00769] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-propilfenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00770] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00771] (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-trideuteriometilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00772] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00773] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-

- 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00774] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00775] (R)-N-(1-(Etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00776] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00777] (R,E)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00778] (R)-N-(1-Isopropilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00779] N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00780] (S)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;
- [00781] (R)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;
- [00782] (R)-N-(1-(2-(Metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00783] N-((R)-1-((S)-3-Hidróxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00784] N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00785] (R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-fluorobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00786] (R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-clorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00787] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00788] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00789] (R)-5-(3'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00790] (R)-5-(2'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00791] 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00792] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00793] N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00794] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00795] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00796] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00797] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclopentilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00798] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(4-

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

[00799] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00800] N-((R)-1-((R)-3-Hidróxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00801] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(3-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00802] (R)-5-(3-Acetilfenil)-N-(1-acrilolipiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00803] (R)-N-(1-Acrilolipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00804] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00805] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(3-ciclopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00806] (R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00807] N-((R)-1-((R)-3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00808] (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00809] (R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00810] *N*-(*cis*)-1-Aciloil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00811] (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00812] (R)-*N*-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00813] (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00814] 4-Oxo-*N*-(6-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00815] *N*-((3*S*,4*S*)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00816] (R)-5-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00817] (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00818] (R)-*N*-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00819] (R)-5-(3-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00820] (R)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00821] (R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00822] *N*-((3*R*,5*R*)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00823] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00824] *N*-((3*S*,4*S*)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-

- 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00825] *N*-((3*R*,5*R*)-1-Acrilol-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00826] (R,E)-*N*-(1-(4-Hidroxibut-2-enol)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00827] (R)-*N*-(1-Acrilolpiperidin-3-il)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00828] (R)-*N*-(1-Cianopiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00829] (R)-*N*-(1-(3-Metoxipropanol)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00830] *N*-(1-Cianopiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00831] (R)-5-(3-Metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00832] (E)-*N*-(1-(4-Hidroxibut-2-enol)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00833] *N*-(1-(3-Metoxipropanol)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00834] (R)-*N*-(1-Acrilolpiperidin-3-il)-3-amino-4-((3-ciclobutoxifenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida;
- [00835] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00836] 2-((1-Acrilolpiperidin-3-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;
- [00837] (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)- *N*-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00838] (R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00839] (R)-5-(3-Ciclobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00840] (R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilano-2-carboxamida;
- [00841] (R)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00842] 2-((1-Acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;
- [00843] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00844] 5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00845] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00846] (R)-4-Oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00847] 3-Hidróxi-5-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3R,5R)-*terc*-butila;
- [00848] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00849] (R)-5-(3-(Ciclopentilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00850] N-((3S,4R)-1-Acriloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-

2-carboxamida;

[00851] *N*-(trans-3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00852] (R)-5-(3-(Ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00853] 3-hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila;

[00854] (R)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00855] (R)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00856] (R)-4-Oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00857] (R)-5-(3-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00858] (R)-4-Oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00859] (R)-4-Oxo-5-(6-fenilpiridin-2-il)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilano-2-carboxamida;

[00860] (R)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00861] 3-Fluoro-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-terc-butila;

[00862] (R)-5-(4-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00863] 4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila;

- [00864] 3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;
- [00865] (R)-5-(3-Ciclo-hexilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00866] (R)-5-(3-Isopropilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00867] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00868] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(oxetan-3-il)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00869] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00870] (R)-5-(2-Ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00871] (R)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilano-2-carboxamida;
- [00872] (R)-5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00873] (R)-5-(3-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00874] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00875] 3-Metóxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila;
- [00876] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00877] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00878] (R)-5-(4-Hidroxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-

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

[00879] (R)-5-(3-acetilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00880] (R)-5-(5-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00881] (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-2H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00882] (R)-5-(3-(terc-Butil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00883] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00884] 3-(5-(3-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butila;

[00885] 3-(5-(3-Acetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

[00886] (R)-5-(4-(terc-Butilsulfonil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00887] 3-(5-(4-(terc-Butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

[00888] 3-(5-(4-(terc-Butóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

[00889] 3-(5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

[00890] 3-(5-(6-Ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

- [00891] N-((3R,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00892] (R)-5-(3-Metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00893] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00894] N-((3R,4R)-4-Hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00895] N-(cis-3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00896] 4-Oxo-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00897] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00898] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00899] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00900] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(S)-(4-metil-2-fenoxipiridin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00901] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00902] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00903] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00904] N-(cis-4-Acrilamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(*S*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00905] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00906] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00907] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00908] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00909] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00910] N-((3R,5S)-1-Acriloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00911] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [00912] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*R*)-(3-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00913] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclo-hexilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00914] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-

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

[00915] N-((3R,5S)-1-Acriloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00916] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00917] N-((R)-1-((E)-3-((S)-1-acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00918] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00919] N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00920] 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00921] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00922] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00923] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00924] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00925] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(3-isobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00926] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-

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

[00927] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00928] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00929] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00930] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00931] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(5-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00932] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropoxietóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00933] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00934] (R)-N-(1-Acrilolipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00935] (R)-N-(1-Acrilolipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00936] (R)-N-(1-Acrilolipiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00937] (R)-5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-(1-acrilolipiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00938] (R)-5-(^{*}S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00939] (R,E)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00940] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00941] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00942] (R)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00943] N-((1RS,2RS)-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;
- [00944] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-pirran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00945] (R)-5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00946] (R)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00947] (R)-5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00948] N-(trans-1-Aciloil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00949] (R)-5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00950] (R)-N-(1-(Metilglicil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00951] (R)-5-(*S)-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00952] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00953] (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00954] N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00955] (R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00956] (R)-5-(2-Ciclopentilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00957] (R)-5-(3-Isobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00958] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00959] (R)-4-Oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00960] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}R)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00961] (R)-5-(4-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00962] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00963] (R)-5-(2-Isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00964] (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-

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

[00965] (R)-5-(5-Metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00966] (R)-5-(4-(2-Isopropoxietóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00967] (R)-5-(2-Ciclo-hexilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00968] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00969] (R)-5-(3-Metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00970] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00971] (R)-5-(2-Metil-6-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00972] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00973] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(S)-(3-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00974] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[00975] 3-(4-Oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

[00976] (R)-4-Oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00977] (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00978] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;
- [00979] 3-(5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;
- [00980] (R)-5-(6-Ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00981] N-((3*S,4*R)-4-Acrilamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00982] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00983] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00984] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00985] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00986] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00987] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00988] N-((3R,4S)-4-Acrilamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(*S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [00989] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00990] (R)-5-(4-Isobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00991] (R)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00992] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*R)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00993] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00994] (R)-5-(*S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00995] (R)-5-(*S)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00996] (R)-5-(*R)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00997] (R)-5-(*S)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00998] (R)-5-(*R)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [00999] (R)-5-(*S)-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001000] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001001] (R)-5-(*S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001002] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001003] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001004] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001005] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001006] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-((tetra-hidro-2 H-piran-4-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001007] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001008] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;

[001009] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;

[001010] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001011] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [001012] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001013] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-(2-fluorofenóxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001014] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001015] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001016] N1-(15-Oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxoexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)-N5-((E)-4-oxo-4-(3-(4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)glutaramida;
- [001017] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001018] (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)aciloil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001019] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;
- [001020] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001021] N-((R)-1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;
- [001022] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-((5-metilpiridin-2-

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

[001023] N-((R)-1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;

[001024] 1-Acriloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

[001025] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001026] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001027] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001028] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001029] (R)-5-(*S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001030] (R)-5-(*S)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001031] (S)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001032] 2-(4-Acriloilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

[001033] (R)-5-(*S)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pir-

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

[001034] (R)-5-(*S)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001035] (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001036] (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001037] (E)-1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-il)piperidina-3-carboxamida;

[001038] 1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-il)piperidina-3-carboxamida;

[001039] (R)-N-(1-Acrlóilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001040] (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001041] N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-il)-1-propionilpiperidina-4-carboxamida;

[001042] (R)-5-(*R)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001043] (R)-4-Oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001044] (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001045] (R)-5-(2-Metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001046] (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001047] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001048] (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001049] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;

[001050] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;

[001051] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-isobutil-2-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001052] (E)-1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

[001053] 1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

[001054] N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidina-3-carboxamida;

[001055] 1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;

[001056] 1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-

- 1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- [001057] 1-Etil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- [001058] 1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- [001059] 1-Metil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- [001060] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;
- [001061] (E)-4,4-Dimetil-2-(4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazina-1-carbonil)pent-2-enonitrile;
- [001062] 4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazina-1-carbonitrila;
- [001063] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(4-propionilpiperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;
- [001064] N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;
- [001065] (E)-1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- [001066] (E)-1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- [001067] 1-Metil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- [001068] 1-Etil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;
- [001069] N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;

[001070] (R)-5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001071] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piriperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001072] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piriperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001073] (R)-N-(1-Cianopirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001074] (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001075] (R)-N-(1-Acrlolpiriperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001076] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piriperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001077] (R)-N-(1-(3-Metoxipropanol)piriperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001078] (R)-N-(1-Acrlolpiriperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001079] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001080] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001081] (R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001082] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001083] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001084] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-2-(metilamino)propa-noil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001085] N-((R)-1-((R)-Azetidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001086] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001087] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001088] (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001089] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propa-noil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001090] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001091] 5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001092] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001093] 5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001094] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001095] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001096] (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001097] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001098] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001099] (S)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001100] (S)-N-(1-Acrlóilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001101] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001102] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001103] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-

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

[001104] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001105] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001106] 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001107] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001108] N-(1-Cianopiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001109] (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001110] (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001111] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001112] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001113] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001114] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [001115] (S)-N-(1-Formilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001116] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001117] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001118] N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001119] N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001120] N-(1-Cianopiperidin-4-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001121] (R)-N-(1-Formilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001122] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001123] (S)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001124] (R)-N-(1-Acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001125] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001126] N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001127] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001128] (S)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001129] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001130] (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001131] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacridoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001132] (E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001133] (E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001134] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001135] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacridoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001136] (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001137] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacridoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001138] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacridoil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001139] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-

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

[001140] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001141] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001142] (R)-N-(1-(3-Cloropropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001143] 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001144] (R)-N-(1-(2-(Azetidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001145] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001146] (R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001147] (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001148] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001149] (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001150] (R)-N-(1-Benzoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001151] (R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [001152] (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001153] 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001154] 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001155] (R)-5-(4-(Ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001156] N-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001157] (E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001158] (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001159] (R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001160] (S)-N-(1-Acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001161] (R)-N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001162] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001163] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001164] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001165] N-(1-Acrlóilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-

- 4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001166] (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001167] (S)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001168] 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001169] N-(2-Morfolinoetil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001170] (S)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001171] N-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001172] (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001173] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001174] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001175] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001176] (S)-N-(1-Benzoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001177] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001178] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

- [001179] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(dimetilamino)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001180] N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001181] (S)-N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001182] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001183] 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-4-il)-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001184] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-aminofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001185] (R)-5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001186] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(m-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001187] (R)-5-(4-Clorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001188] (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(p-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001189] (R)-5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001190] (R)-5-(4-(terc-Butil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001191] (R)-5-(4-Isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001192] (R)-5-(4-Aminofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001193] (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001194] (R)-5-(*S)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001195] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001196] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(1-metilciclobutil)acriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001197] N1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hidrociclopentaquinazolina-4-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxoocta-hidrociclopenta[d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida;

[001198] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001199] (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

[001200] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-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;

[001201] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-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;

[001202] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;

- [001203] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [001204] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [001205] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [001206] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [001207] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [001208] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001209] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;
- [001210] (R)-N-(1-Acriloilpirrolidin-3-il)-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;
- [001211] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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;
- [001212] (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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; e

[001213] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-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; e

[001214] estereoisômeros ou variantes isotópicas dos mesmos; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[001215] A revelação também se refere aos métodos de uso dos compostos aqui descritos para tratar indivíduos diagnosticados com ou sofrendo de uma doença, distúrbio ou uma condição mediados 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.

[001216] Em um outro aspecto, 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 pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a Fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). 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 pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a Fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e Fórmula (V')). 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 Sjogren, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, síndrome de opsoclonia-mioclonia, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo antifosfolipídeo, 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 Weener, psoríase, alopecia universal, doença de Behcet, fadiga crônica, disautonomia, endometriose, cistite intersticial, neuromiotonia, escleroderma ou vulvodínia. Quando usado para o tratamento de uma doença autoimune, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usado para o tratamento de uma doença autoimune, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de Fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças autoimunes.

[001217] 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 pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a Fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e Fórmula (V')). Em alguns aspectos, a condição ou doença heteroimune é a doença de enxerto contra hospedeiro, transplante, transfusão, anafilaxia, alergia, hipersensibilidade tipo I, conjuntivite alérgica, rinite alérgica ou dermatite atópica. Quando usado para o tratamento de uma condição heteroimune, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usado para o tratamento de uma condição heteroimune, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças heteroimunes.

[001218] Outras modalidades da revelação são direcionados a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de uma doença inflamatória pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a fórmula (I'), fórmula (II''), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). Em certas modalidades, a doença inflamatória é, por exemplo, 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 usado para o tratamento de uma doença inflamatória, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de uma doença inflamatória, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças inflamatórias.

[001219] Outras modalidades da revelação são direcionados a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de câncer pela administração ao indivíduo de uma composição contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a fórmula (I'), fórmula (II''), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). Em uma modalidade, o câncer é um distúrbio proliferativo

das células B, por exemplo, linfoma de células B grandes difusas, linfoma folicular, linfoma linfocítico crônico, leucemia linfocítica crônica, leucemia prolinfocítica das células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma da zona marginal esplênica, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B da zona marginal extranodal, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma de células do manto, linfoma de células B grandes mediastinais (tímicas), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusão primária, 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 usado para o tratamento de câncer, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de câncer, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de câncer.

[001220] Outras modalidades da revelação são direcionadas a métodos de tratamento de um indivíduo que sofre de uma condição tromboembólica pela administração ao indivíduo de uma composição con-

tendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a Fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e Fórmula (V')). Em modalidades adicionais, o distúrbio tromboembólico é, por exemplo, o enfarte do miocárdio, angina de peito, reoclusão após angioplastia, restenose após angioplastia, reoclusão após revascularização aortocoronária, restenose após revascularização aortocoronária, derrame cerebral, isquemia transitória, um distúrbio oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda. Quando usado para o tratamento de um distúrbio tromboembólico, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usado para o tratamento de um distúrbio tromboembólico, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de distúrbios tromboembólicos.

[001221] Outras modalidades da revelação são direcionados 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 pelo menos um composto da Fórmula (I) (bem como a fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). Em alguns aspectos, a doença respiratória é asma. Em uma modalidade adicional desse aspecto, a doença respiratória inclui, mas não se limita, à síndrome do desconforto respiratório adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma infantil, asma nos adultos, tosse variante de asma, asma ocupacional, asma resistente aos esteroides e asma sazonal.

Quando usado para o tratamento de uma doença respiratória, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento de uma doença respiratória, os compostos da Fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de doenças respiratórias.

[001222] Em outro aspecto, há os métodos para prevenir a artrite reumatoide e a osteoartrite, compreendendo administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade efetiva de pelo menos um composto de fórmula (I) (bem como a fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). Quando usado 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) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento de artrite reumatoide ou osteoartrite.

[001223] Em outro aspecto, há os métodos para tratar as respostas inflamatórias da pele, compreendendo administrar ao indivíduo, pelo menos uma vez, uma quantidade efetiva de pelo menos um composto de fórmula (I) (bem como a fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). Tais respostas inflamatórias da pele incluem, a título de exemplo, dermatite, dermatite de contato, eczema, urticária, rosácea e cicatrização. Em outro aspecto, há os métodos para reduzir as lesões psoriáticas na pele, articulações ou outros tecidos ou órgãos, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (I) (bem como a fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). Quando usado para o tratamento dessas condições,

os compostos da fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados como agentes únicos. Alternativamente, quando usados para o tratamento dessas condições, os compostos da fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com outros agentes conhecidos por serem úteis para o tratamento dessas condições.

[001224] Em aspectos preferenciais, os compostos da revelação podem ser usados para tratar artrite reumatoide.

[001225] Os compostos da revelação também podem ser usados para tratar lúpus eritematoso sistêmico.

[001226] Os compostos da revelação também podem ser usados para tratar distúrbios pênfigos e distúrbios penfigoides.

[001227] Em alguns aspectos, os compostos da fórmula (I) (bem como os de fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')) podem ser administrados em combinação com um inibidor do CYP 3A4, de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[001228] Nos métodos de tratamento de acordo com a revelação, uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico de acordo com a presente invenção é administrada a um indivíduo padecendo de, ou diagnosticado com tendo essa doença, distúrbio ou condição. Uma "quantidade eficaz" significa uma quantidade ou dose suficiente para produzir de modo geral o benefício terapêutico 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 escalação de dose ou testes clínicos, e ao levar em consideração os fatores rotineiros, por exemplo o modo ou a via 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 corrente 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.

[001229] 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 presente 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.

[001230] 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 farmaceuticamente aceitável.

[001231] 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.

[001232] 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.

[001233] 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.

[001234] Os tabletes de uso oral podem incluir um composto de acordo com a presente 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.

[001235] 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 presente 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.

[001236] 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.

[001237] 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, in-

tramuscular, 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.

[001238] 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.

[001239] Os compostos da presente revelação podem, alternativamente, 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.

[001240] Exemplos de compostos úteis em métodos da revelação serão agora descritas 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 carregado através dos esquemas de reação e substituído conforme adequado com o substituinte desejado. Exceto onde especificado em contrário, as variáveis são conforme definidas acima em referência à fórmula (I) (bem como à fórmula (I'), fórmula (II'), fórmula (III'), fórmula (IV') e fórmula (V')). 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.

[001241] 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 seguintes esquemas e exemplos.

Abreviações

[001242] Tabela 1. Abreviações e acrônimos usados na presente invenção incluem os seguintes:

Tabela 1.

Termo	Sigla/Abreviatura
Acetonitrila	ACN, MeCN
terc-Butilcarbamoíla	BOC
Dicarbonato de diterc-butila	(Boc) ₂ O
Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfônio	BOP
1,1'-carbonildi-imidazol	CDI
Terra de Diatomáceas	Celite® 545,

Termo	Sigla/Abreviatura
Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etóxi-2-oxoetilidenaminóxi)dimetilamino-morfolino-carbênio)	COMU®
1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	DBU
Cloreto de metileno, diclorometano	DCM
Azodiformiato de di-isopropila	DIAD
<i>N, N</i> -di-isopropiletilamina	DIPEA, DIEA, base de Hunig
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	DMF
4-Dimetil-aminopiridina	DMAP
Sulfóxido de dimetila	DMSO
Deutero-dimetil sulfóxido	DMSO- <i>d</i> ₆
Difenilfosfino ferroceno	dppf
Éter bis[(2-difenilfosfino)fenílico]	DPEphos
Di- <i>terc</i> -butilfosfino ferroceno	dtbpf
1-Etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida	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-Hidróxi-7-azabenzotriazol	HOAT, HOAt
1-hidroxibenzotriazol	HOBT
Cromatografia líquida de alta pressão	HPLC
Álcool Isopropílico	Álcool isopropílico
Deterometanol	MeOD- <i>d</i> ₄

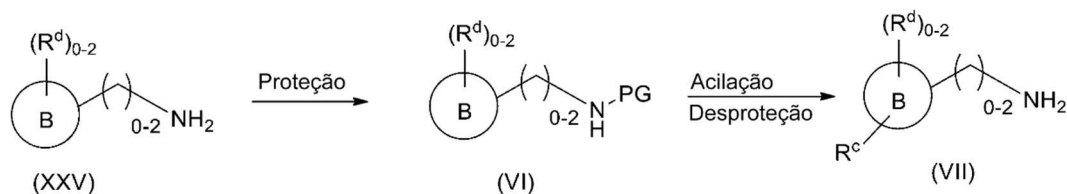
Termo	Sigla/Abreviatura
Metanol	MeOH
Cloreto de metanossulfonila	MsCl
Éter metil-terc-butílico	MTBE
Metoxido de sódio	NaOMe
Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)	Pd(PPh ₃) ₄
Acetato de paládio (II)	Pd(OAc) ₂
[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)	Pd(dppf)Cl ₂
Paládio(II)bis(trifenilfosfina)dicloreto, 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-iloxitripirrolidino fosfônio)	PyBOP
Hexafluorofosfato de bromo tripirrolidino fosfônio	PyBrOP [®]
Temperatura ambiente	rt
Cromatografia de fluido supercrítico	CFS
Cloreto de tionila	SOCl ₂
fluoreto de tetrabutilamônio	TBAF
terc-butil(cloro)dimetilsilano	TBSCI
Trietilamina	TEA
Ácido trifluoroacético	TFA
Anidrido trifluoroacético	TFAA
Tetraidrofurano	THF
Cromatografia de camada fina	CCF

Exemplos preparatórios

[001243] Exemplos de compostos úteis em métodos da revelação serão agora descrito por referência aos esquemas sintéticos ilustrativos quanto

a sua preparação geral, abaixo, e os exemplos específicos a seguir.

ESQUEMA 1



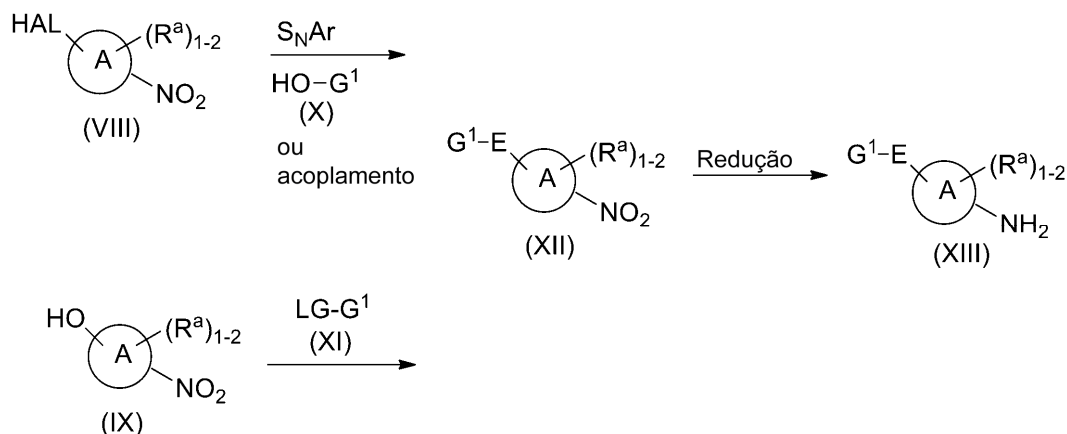
[001244] De acordo com o esquema 1, um composto da fórmula (VI), em que o anel B é uma heterocicloalquila C₄₋₁₀ como azetidinila, pirrolidinila, piperidinila e similares; e PG é um grupo protetor de nitrogênio adequado como BOC, está disponível comercialmente ou é sinteticamente acessível empregando condições conhecidas pelo versado na técnica, a partir de um composto da fórmula (XXV). A acilação de um composto heterocicloalquila de fórmula (VI), é obtida 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) e similares, na presença de uma base adequada como DMAP 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. A subsequente desproteção do grupo protetor (PG) de *tert*-butilcarbamato (BOC) é obtida mediante o uso de 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 HCl/MeOH ou TFA/DCM, para fornecer um composto de fórmula (VII).

[001245] Um composto de fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila ₅₋₆, 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 da fórmula (VI), onde Y é OH, com trifetilfosfano, DIAD e ftalimida, seguido de hidrazinolise 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.

[001246] Um composto de fórmula (VI), onde o anel B é uma cicloalquila C₅₋₆, PG é BOC, e Y é CO₂H, reage com fosforoazidato 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 do CBz, sob condições conhecidas pelas pessoas versadas na técnica, por exemplo, a hidrogenação usando (H₂, 210 kPa (30 psi)) usando Pd(OH)₂, produz um composto de fórmula (VI), em que PG é BOC e Y é NH₂.

ESQUEMA 2



[001247] De acordo com o esquema 2, um composto comercialmente disponível ou sinteticamente acessível de 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, halogênio e CH₃, reage em uma reação de substituição nucleofílica aromática com um álcool comercialmente disponível ou sinteticamente acessível de fórmula G¹-OH (X), onde G¹ é fenila, cicloalquila ₃₋₆ 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.

[001248] 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 ou éster aril ou heteroarilborônico comercialmente disponível ou sinteticamente acessível, como ácido fenilborônico e 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), onde R^a é F e E é O.

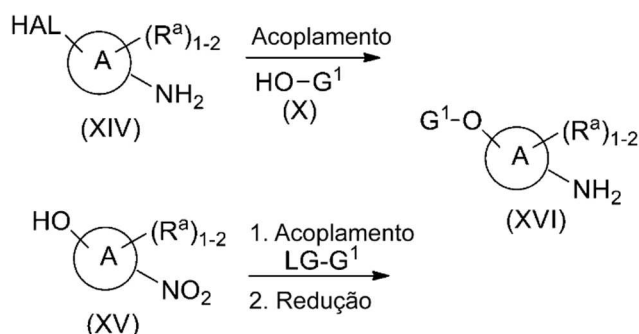
[001249] Um composto de fórmula (IX), em que R^a é alquila C₁₋₆, reage com um composto comercialmente disponível ou sinteticamente acessível da fórmula LG-G¹ (XI), em que LG é um grupo de saída como Cl, Br, I ou metanossulfonato, e G¹ é alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ ou heterocicloalquila C₃₋₆, uma 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), onde E é O, e G¹ é alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆ ou heterocicloalquila C₃₋₆.

[001250] 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), em que HAL é Cl, e R^a é alquila C₁₋₆. Por exemplo, 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina reage com uma amina, como propan-2-amina, seguido pela reação com DMAP, dicarbonato de di-terc-butila, em um solvente como THF, para produzir 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.

[001251] 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, utilizando condições conhecidas pelos versados na técnica, por exemplo, redução com ferro (Fe) em um solvente como EtOH/água, na presença de NH₄Cl ou de HCl concentrado, a temperaturas 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) também é alcançada 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, a 100 KPa ou a 210 a 350 KPa (em pressão atmosférica ou a 30 a 50 PSI)), a temperaturas na faixa desde a temperatura ambiente até 50°C, para produzir um composto amina de fórmula (XIII). A redução de um composto nitro de fórmula (XII), também é obtida empregando Zn, cloreto de amônio, em um solvente adequado ou mistura de solventes como acetona/água, a uma temperatura na faixa de cerca de 0°C até a temperatura ambiente, por um período de cerca de 2 a 6 h, para produzir um composto de amina da fórmula (XIII).

ESQUEMA 3

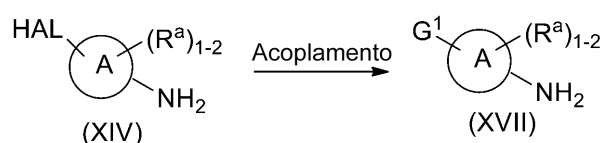


[001252] De acordo com o ESQUEMA 3, um composto de fórmula (XIV), onde o anel A é uma fenila ou heteroarila adequadamente substituída contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, e HAL é I, ou Br, e R^a é alquila C₁₋₆, reage em uma reação de acoplamento cruzado catalisada por cobre com um composto de fórmula 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, reage com um composto de fórmula (X), como fenol, um catalisador de

cobre como Cu, Cul e similares, *N,N*-dimetilglicina, uma base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 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 aquecimento convencional ou por micro-ondas, com uma base como K_2CO_3 em um solvente como DMSO.

[001253] Um composto de fórmula (XXI) também é preparado a partir de um composto de fórmula (IX) em duas etapas. Em uma primeira etapa, o acoplamento com um composto de 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} , reage com um composto de fórmula $LG-G^1$, em que LG é Cl, e G^1 é alquila C_{1-6} , fenila ou um anel heteroarila de 6 membros contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, conforme anteriormente descrito. Em uma segunda etapa, a redução da porção nitro empregando condições conhecidas pelo versado na técnica fornece um composto de fórmula (XVI).

ESQUEMA 4

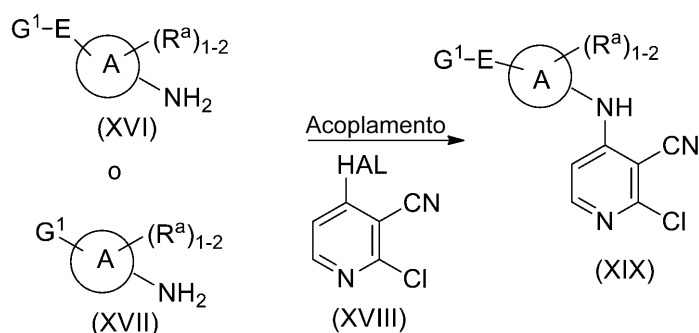


[001254] De acordo com o ESQUEMA 4, um composto haleto de arila de fórmula (XIV), onde o anel A é fenila, ou um anel heteroarila contendo 1 a 2 membros de nitrogênio, HAL é Cl, Br e R_a é H ou alquila C_{1-6} , são submetidos a uma reação de acoplamento cruzado catalisada por metal de transição como as reações de Suzuki, Negishi, e de Grignard. Por exemplo, a reação de um composto de fórmula (XIV) com um ácido ou éster alquil ou arilborônico comercialmente disponível ou sinteticamente acessível, na presença de um catalisador de paládio adequado, como $Pd(PPh_3)_4$,

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e similares, uma base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , e similares, em um solvente adequado, como ACN, THF, MeOH, EtOH, tolueno, dioxano, água ou uma mistura dos mesmos, empregando-se aquecimento por micro-ondas ou convencional, 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.

[001255] De um modo semelhante, um composto de arila ou haleto de arila de fórmula (XIV), em que 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} , reage 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 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ e similares, em um solvente adequado, como THF, a temperaturas variando de -78°C até a temperatura de refluxo do solvente, para fornecer um composto de fórmula (XVII), onde G^1 é alquila C_{1-6} .

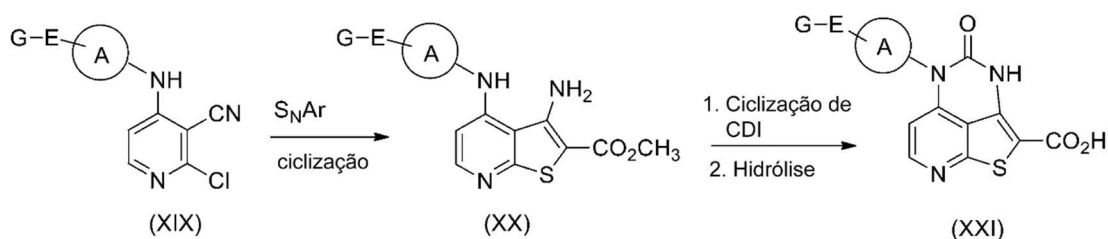
ESQUEMA 5



[001256] De acordo com o ESQUEMA 5, haletos de arila de fórmula (XVIII), em que HAL é I, Cl ou Br, sofrem uma arilação catalisada por paládio com um composto de fórmula (XVI) ou (XVII), em que G^1 é fenila, cicloalquila C_{3-6} , R^a é H ou alquila C_{1-6} , na presença de um catalisador de paládio, como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e similares, um ligante como Xantphos, S-Phos, BINAP, DPEPhos, uma base adequada como NaOtBu , Cs_2CO_3 ,

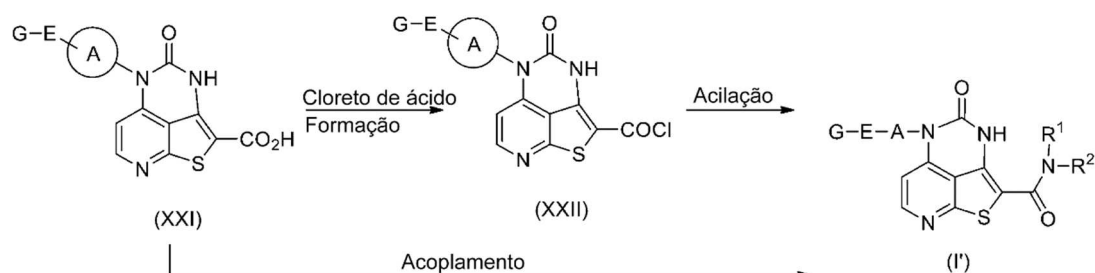
K_3PO_4 e similares, em um solvente adequado, como ACN, THF, tolueno, dioxano e similares, empregando-se aquecimento por micro-ondas ou convencional, a temperaturas na faixa de 60 a 120°C, para fornecer um composto de fórmula (XIX), onde E é uma ligação, ou O.

ESQUEMA 6



[001257] De acordo com o ESQUEMA 6, um composto nitrila de fórmula (XIX) reage em uma reação de substituição aromática nucleofílica com tioacetato de etila, sob condições básicas, seguido pelo fechamento do anel, para produzir um composto 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, a reação de um composto de fórmula (XX) com CDI; em um solvente adequado como 1, dioxano, e similares; em temperatura de refluxo; por um período de 12 a 24 h. Em uma segunda etapa, a 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 h, produz um composto ácido de fórmula (XXI).

ESQUEMA 7



[001258] De acordo com o esquema 7, um composto ácido de 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).

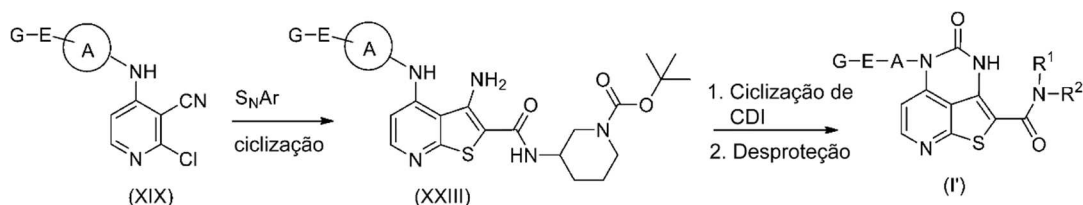
[001259] as reações de acoplamento são obtidas por técnicas convencionais de formação de ligação de amida convencionais, as quais são bem conhecidas pelos versados na técnica, conforme representado no ESQUEMA 5. Por exemplo, um composto de haleto de acila (por exemplo, cloreto) de fórmula (XXI), reage com uma amina adequadamente substituída comercialmente disponível ou sinteticamente acessível de fórmula (XXV), (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 até a temperatura de refluxo do solvente, para fornecer um composto de 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 adequadamente substituída ou comercialmente disponível de fórmula (XXV), (VI), ou (VII); com um ácido adequadamente substituído de fórmula (XXI), sob condições de formação de ligação amida, fornece um composto de Fórmula (I'). Em uma modalidade preferencial, um composto de fórmula (XXV), (VI) ou (VII), como base livre ou como um sal ácido, reage com um composto 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 produzir um composto da 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 amina da fórmula (XXV), (VI), ou (VII) tem um grupo protetor (PG) *terc*-butilcarbamato (BOC), a remoção do grupo protetor (PG) *terc*-butilcarbamato (BOC) é obtida mediante o uso de 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/MeOG ou com o uso de TFA/DCM.

[001260] Um composto de fórmula (I'), onde R^2 é uma heterocicloalquila C_{4-10} adequadamente substituída, reage 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, de MeOH, THF e similares, para produzir um composto de Fórmula (I'), onde R^2 é heterocicloalquila C_{4-10} substituída com CH_3 .

[001261] Um composto de fórmula (I'), onde R^2 é heterocicloalquila C_{4-10} , reage com o agente acilante, como os anidridos e haletos dos ácidos carboxílicos, como anidrido acético, prop-2-enoato de prop-2-enoíla, anidrido propiônico, aquil $C_{1-6}(C=O)Cl$ e similares, sob as condições anteriormente descritas, para fornecer um composto de fórmula (I'), onde R^2 é heterocicloalquila C_{4-10} substituída com alquila $(C=O)C_{1-3}$ e alquenila $(C=O)C_{1-3}$.

[001262] Um composto de fórmula (I'), onde R^2 é heterocicloalquila C_{4-10} , reage com um ácido adequado, como CO_2H -alquil C_{1-6} - $N(R^6R^7)$, ácido 2-(dimetilamino)acético, ácido cianoacético, Boc-sarcosina, ácido 2-(*terc*-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'). Uma etapa de desproteção, empregando as condições anteriormente descritas, é empregada quando aplicável.

ESQUEMA 8

[001263] De acordo com o ESQUEMA 8, um composto de nitrila de fórmula (XIX) reage em uma reação de substituição aromática nucleofílica com [(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-buila, em um recipiente vedado sob calor elevado, como a 150°C durante um período de tempo de 15 min a uma hora, seguido de fechamento de anel, para produzir um composto de tienopiridina-carboxamida de fórmula (XXIII). Um composto de fórmula (I') é preparado em duas etapas a partir de um composto de fórmula (XXIII). Em uma primeira etapa, a reação de um composto de fórmula (XXIII) com CDI; em solvente adequado como dioxano, e similares; em temperatura de refluxo; durante um período de 12 a 24 h. Em uma segunda etapa, a desproteção da porção amina, com um ácido adequado como HCl ou TFA, e similares, em um solvente como dioxano e similares, a temperaturas na faixa de temperatura ambiente até 40°C, por um período de 30 min a 24 h, produz um composto amina da fórmula (I').

[001264] 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 Et₂O, CH₂Cl₂, 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).

[001265] Onde os compostos têm, de acordo com esta revelação, 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 revelação.

[001266] 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.

[001267] Os exemplos específicos a seguir são fornecidos para ilustrar adicionalmente a revelação e as várias modalidades preferenciais.

Exemplos

[001268] 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.

[001269] 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 Na_2SO_4 ou MgSO_4 . 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.

[001270] Cromatografia em gel de sílica de fase normal (FCC) foi realizada em gel de sílica (SiO_2) usando cartuchos pré-embalados.

[001271] A cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa preparatória (RP HPLC) foi realizada em:

[001272] 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 NH_4OH 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.

[001273] ou

[001274] Uma HPLC com equipamento Shimadzu Série LC-8A com uma coluna ODS-3 Inertsil (3 μm , 30 x 100 mm, $T = 45^\circ\text{C}$), fase móvel de 5% de ACN em H_2O (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.

[001275] ou

[001276] Uma HPLC com equipamento Shimadzu Série LC-8A com

uma coluna XBridge C18 OBD (5 μ m, 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.

[001277] ou

[001278] HPLC Gilson com uma coluna XBridge C18 (5 μ m, 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.

[001279] O teste de controle de qualidade inclui identidade, pureza química e radioquímica por HPLC usando uma coluna XBridge C18 (5 μ m, 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 detector de radiação UV (280 Nm) e gama em série.

[001280] A cromatografia líquida de alta eficiência preparativa supercrítica (SFC) foi realizada em um sistema SFC preparativo Jasco, em um sistema APS 1010 da Berger instruments ou em um SFC-PICLAB-PREP 200 (PIC SOLUTION, Avignon, França). As separações foram conduzidas de 100 a 150 bar com uma vazão variando entre 40 e 60 ml/min. A coluna foi aquecida entre 35 e 40°C.

[001281] Espectros de massa (MS, "mass spectra") foram obtidos em um equipamento Agilent série 1100 MSD, com o uso de ionização por eletrospray (ESI) em modo positivo, exceto onde indicado em contrário. A massa calculada (calc.) corresponde à massa exata.

[001282] Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em espectrômetros Bruker modelo DRX. Definições para multiplicidade são as seguintes: s = singlete, d = dublete, t= tripleto, q = quarteto, m = multiplete, 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.

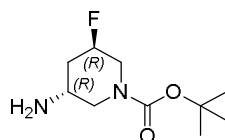
[001283] Foram gerados nomes de produtos químicos com o uso do equipamento ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Ultra 14.0 (Cambridge-Soft Corp., Cambridge, MA) ou ACD/Name Versão 10.01 (Advanced Chemistry).

[001284] Os compostos designados como R* ou S* são compostos enantiopuros em que a configuração absoluta não foi determinada.

[001285] Método de resolução quiral A. Os atropisômeros foram submetidos à cromatografia para isolar os dois atropisômeros separados, com os respectivos atropisômeros únicos 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 nomeadas como S ou R

[001286] ao longo do documento (com S correspondendo às designações alternativas aS, S_a ou P; e com R correspondendo às designações alternativas de aR, R_a ou M). A purificação foi realizada em uma coluna CFS quiral (fase estacionária: coluna Whelk O1 (S,S), 5 µm, 250 × 21,1 mm. A fase móvel foi: 40% de CO₂, 60% de MeOH (0,2% de ácido fórmico).

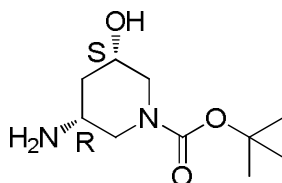
Intermediário 1: (3R,5R)-3-Amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[001287] Uma mistura de 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*tert*-butila (Intermediário 2, etapa I) (1,5 g, 6,19 mmols) em DCM a -78°C reagiu pela adição lenta de DAST (1,2 g, 7,43 mmols). A solução

reacional foi agitada a -78°C durante duas horas e à temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi bruscamente arrefecida mediante a adição de solução aquosa de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica foi separada, lavada com solução aquosa de NaHCO₃, água, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi reduzido com o uso de condições análogas à etapa J do Intermediário 2 para produzir o composto do título (660 mg, 44%) de MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₁₉FN₂O₂, 218,1; m/z encontrada, 219,1⁺.

Intermediário 2: (3R,5S)-3-Amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila.



[001288] Etapa A:1-Benzil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2R,4S)-metila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (2R,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila (12 g, 83 mmols) e DCM (150 mL). À mistura reacional foram adicionados trietilamina (33,3 g, 330 mmols) e brometo de benzila (17 g, 99 mmols) à temperatura ambiente, e ela foi então aquecida até o refluxo durante 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash para produzir o composto do título (9,2 g, 42%) como um óleo incolor. MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₂₀N₂O₃, 216,1; m/z encontrada, 217,1⁺.

[001289] Etapa B:1-Benzil-4-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2R,4S)-metila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 1-benzil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2R,4S)-metila (9,2 g, 39 mmols), DCM (200 mL), trietilamina (7,90 g, 7,82 mmols), TBSCl (7,07 g,

47,0 mmols) e DMAP (48 mg, 0,39 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida até o refluxo durante 16 h, resfriada até a temperatura ambiente, lavada com solução de NaHCO₃ saturada, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash para produzir o composto do título (13 g, 40%) como um óleo incolor. MS (ESI) massa calculada para C₁₉H₃₁NO₃Si, 349,2; m/z encontrada, 350,1⁺.

[001290] Etapa C:((2R,4S)-1-Benzil-4-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-2-il)metanol. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 1-benzil-4-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2R,4S)-metila (13 g, 37 mmols), THF (50 mL) e LiBH₄ (2,0 g, 93 mmols) a 0°C. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante mais 16 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄, anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (6 g, 50%) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₈H₃₁NO₂Si, 321,2; m/z encontrada, 322,1⁺.

[001291] ETAPA D:(3S,5S)-1-Benzil-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)piperidin-3-ol. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ((2R,4S)-1-benzil-4-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)pirrolidin-2-il)metanol (6,0 g, 19 mmols), THF (20 mL) e trietilamina (5,7 mL, 28 mmols). A mistura de reação foi resfriada até 0°, e a isto foi adicionado TFAA (5,9 g, 28 mmols). A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e reagiu durante 16 horas. A mistura reacional foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash para produzir o composto do título (3 g, 50%) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₈H₃₁NO₂Si, 321,2,1; m/z encontrada, 322,0⁺.

[001292] ETAPA E:(3S,5S)-5-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)piperidin-3-ol.

A um frasco de fundo redondo foram adicionados (3S,5S)-1-benzil-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)piperidin-3-ol (3,0 g, 9,3 mmols), EtOH (20 mL) e Pd/C (10% em carvão ativado, 600 mg). À mistura reacional foi adicionado H₂ e reagiu à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (2,4 g, rendimento quantitativo) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₁H₂₅NO₂Si, 231,2; m/z encontrada, 232,2⁺.

[001293] Etapa F(3S,5S)-3-[*tert*-Butil(dimetil)silila]óxi-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (3S,5S)-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)piperidin-3-ol (2,4 g, 10 mmols), DCM (20 mL), trietilamina (2,1 g, 21 mmols) e (Boc)₂O (2,7 g, 12 mmols) a 0°C e reagiu à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi arrefecida bruscamente com solução saturada de NaHCO₃, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para produzir o composto do título (3,3 g, 96%) como um óleo amarelo. MS (ESI) massa calculada para C₁₆H₃₃NO₄, 331,2; m/z encontrada, 332,1⁺.

[001294] Etapa G:(3S,5S)-3-[*tert*-Butil(dimetil)silil]óxi-5-metilsulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (3S,5S)-3-[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (3,3 g, 10 mmols), DCM (20 mL), trietilamina (3 g, 29 mmols) e MsCl (1,7 g, 14,5 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e reagiu durante duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente com solução saturada de NaHCO₃, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (4 g, 98%) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₇H₃₅NO₆SSi, 409,2; m/z encontrada, 410,1⁺.

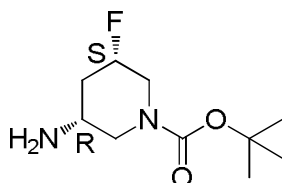
[001295] ETAPA H:3-Azido-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)piperidina-1-

carboxilato de (3*R*,5*S*)-*terc*-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (3*S*,5*S*)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi-5-metilsulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (3,6 g, 8,8 mmols), DMF (20 mL), e NaN₃ (1,7 g, 26 mmols) à temperatura ambiente. A reação reagiu a 70°C durante 72 h. A reação foi arrefecida bruscamente com solução saturada de NaHCO₃, extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash para produzir o composto do título (3,0 g, 96%) como um óleo amarelo.

[001296] Etapa I: 3-Azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*terc*-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 3-azido-5-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*terc*-butila (3,0 g, 8,4 mmols), THF (10 mL), e TBAF (solução 1 M, 10 mL, 10 mmols) em sequência a 0°C. A solução reacional foi aquecida até à temperatura ambiente e reagiu à temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de água, foi extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (1,4 g, 69%) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₁₈N₄O₃, 242,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,89-3,62 (m, 3H), 3,58-3,31 (m, 1H), 3,08-3,88 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

[001297] Etapa J: 3-Amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*terc*-butila. Uma mistura de 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*terc*-butila (500 mg, 2,06 mmols), Pd/C (10% em carvão ativado, 200 mg) e MeOH (5 mL) reagiu à temperatura ambiente sob H₂ durante 16 h. A mistura reacional foi filtrada e concentrada até a secura. Não houve purificação adicional (407 mg, rendimento de 91%). MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₂₀N₂O₃, 216,1; m/z encontrada, 217,0+.

Intermediário 3: (3R,5S)-3-Amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.



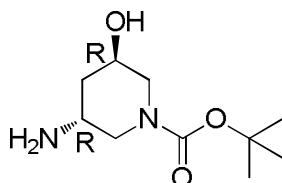
[001298] Etapa A:3-Azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5R)-*terc*-butila. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-I do Intermediário 2, e usando (2R,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila no lugar de (2R,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila na etapa A.

[001299] Etapa B:3-Azido-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butila. A uma solução de 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5R)-*terc*-butila (1,5 g, 6,2 mmols) em DCM seco (50 mL) a -78°C foi adicionado DAST (1,2 g, 7,4 mmols) lentamente. A solução reacional foi agitada a -78°C durante duas horas e à temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de solução aquosa de NaHCO₃ saturada e a camada orgânica foi separada e lavada com solução aquosa de NaHCO₃ e água, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo incolor (660 mg, 44% de rendimento). C₁₀H₁₇FN₄O₂. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,80 (d, J = 46,5 Hz, 1H), 4,32 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,71 (m, 2H), 3,39-2,63 (m, 2H), 2,41-2,12 (m, 1H), 1,86-1,57 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

[001300] Etapa C:3-Amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butila. A uma solução de 3-azido-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butila (660 mg, 2,7 mmols) em MeOH (60 mL) foi adicionado Pd/C (10% Pd em C, 130 mg) e a mistura foi agitada à

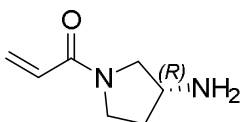
temperatura ambiente sob H_2 de um dia para o outro, em seguida filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo (450 mg, 76% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{10}H_{19}FN_2O_2$, 218,1; m/z encontrada, 219,1⁺.

Intermediário 4: (3R,5R)-3-Amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.



[001301] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Intermediário 2, etapas A-J, e usando ácido (2R,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico no lugar de (2R,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{10}H_{20}N_2O_3$, 216,1; m/z encontrada, 217,1⁺.

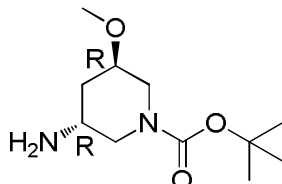
Intermediário 5: 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona.



[001302] Uma solução de *N*-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butila (5,0 g, 27 mmols) e DIEA (4,156 g, 32,21 mmols) em DCM (60 mL) foi resfriada até 0°C e cloreto de prop-2-enoíla (2,43 g, 26,8 mmols) foi adicionado em porções e agitado à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para obter o produto puro, que foi dissolvido em HCl concentrado (30 mL) e MeOH (30 mL) e foi agitado à temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo (3,98

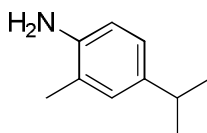
g, 83,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_7H_{12}N_2O$, 140,1; m/z encontrada, 141,1⁺.

Intermediário 6: (3R,5R)-3-Amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.

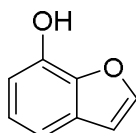


[001303] O composto do título foi preparado usando o Método 2, etapas A-J, e usando ácido (1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentano carboxílico no lugar de (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila na etapa A, e na etapa J, primeiro o éster de metila é formado, seguido pela redução para obter (3*R*,5*R*)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{10}H_{20}N_2O_3$: 216,1; m/z encontrada, 217,1⁺.

Intermediário 7: 4-Isopropil-2-metil-anilina.

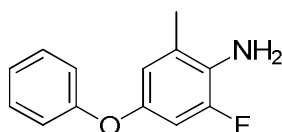


[001304] A uma solução de 4-iodo-2-metil-anilina (4,0 g, 17 mmols) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (140 mg, 0,17 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (25,5 mL, 51,0 mmols) a -78°C e reagiu sob refluxo durante 4 h. A reação foi arrefecida bruscamente com uma solução saturada de NH_4Cl , extraída com EtOAc, seca em 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 marrom (320 mg, 12%). MS (ESI): massa calculada para $C_{10}H_{15}N$, 149,1; m/z encontrada, 150,0⁺.

Intermediário 8: Benzofuran-7-ol.

[001305] Etapa A: 7-Metoxibenzofurano. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido 7-metóxi-2-benzofuran-2-carboxílico (5,0 g, 0,026 mol), cobre (0,2 g, 3 mmol) e quinolina (30 mL). A mistura reacional foi aquecida até o refluxo durante duas horas. A mistura foi filtrada através de Celite e lavada com EtOAc, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (2,45 g, 64% de rendimento) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_9H_8O_2$, 148,1; m/z encontrada, 149,0+.

[001306] Etapa B: Benzofuran-7-ol. A um frasco de fundo redondo contendo 7-metoxibenzofurano (2,45 g, 16,5 mmols) e DCM anidro (25 mL) foi adicionada com cuidado uma solução de tribrometo de boro em DCM (1 M, 33 mL) a 0°C. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi arrefecida bruscamente com água (20 mL), extraída com Et_2O , concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (1,23 g, 55% de rendimento) como um óleo marrom claro. MS (ESI): massa calculada para $C_8H_6O_2$, 134,0,1; m/z encontrada, 135,1⁺.

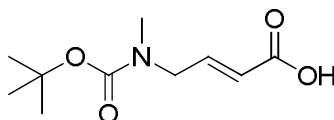
Intermediário 9: 2-Fluoro-6-metil-4-fenoxianilina.

[001307] Etapa A: 4-Bromo-2-fluoro-6-metilanilina. A um frasco de

fundo redondo foram adicionados 2-fluoro-6-metilanilina (7 g, 56 mmols) e DMF anidro (100 mL). A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo, colocada sob uma atmosfera de nitrogênio, e tratada com *N*-bromossuccinimida (10 g, 56 mmols). A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante 10 min. A mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa de salmoura diluída e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura diluída (3X), secos em MgSO₄ anidro, filtrados através de um bloco de sílica e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (6,84 g, 60% de rendimento) com uma espuma amarela. MS (ESI): massa calculada para C₇H₇BrFN, 203,0; m/z encontrada, 204⁺.

[001308] Etapa B:2-Fluoro-6-metil-4-fenoxianilina. Uma mistura de 4-bromo-2-fluoro-6-metilanilina (4,73 g, 23 mmol), fenol (4,4 g, 48 mmols), 1-butilimidazol (1,4 g, 11 mmols), CuCl (230 mg, 2,3 mmols) e K₂CO₃ (6,5 g, 47 mmols) foi desgaseificada e aquecida a 120°C de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e purificada por ISCO usando MeOH/H₂O como eluente para obter o composto do título como um óleo marrom (2,23 g, 44%). MS (ESI): massa calculada para C₁₃H₁₂FNO, 217,1; m/z encontrada, 218⁺.

Intermediário 10: Ácido (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico.



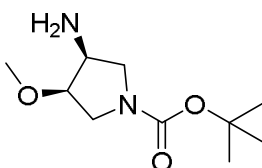
[001309] Etapa A:(E)-4-(metilamino)but-2-enoato de metila. A uma solução de (E)-4-bromobut-2-enoato de metila (1,79 g, 10 mmols) em THF (3 mL) foi adicionada metilamina (0,776 g, 25,0 mmols) a -20°C durante 30 min e, em seguida, foi agitada a -5°C durante duas horas,

filtrada, e lavada com THF. O filtrado foi concentrado até a secura para fornecer o composto do título como um óleo marrom (0,96 g, 74%), que foi usado na próxima etapa diretamente.

[001310] Etapa B: (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoato de metila. A uma solução de (E)-4-(metilamino)but-2-enoato de metila (0,96 g, 7,4 mmols) e Na₂CO₃ (1,58 g, 14,9 mmols) em THF (20 mL) e H₂O (20 mL) foi adicionado Boc₂O (3,24 g, 14,9 mmols) e a mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura foi diluída com DCM, lavada com salmoura várias vezes, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um líquido amarelo (0,68 g, 40% de rendimento).

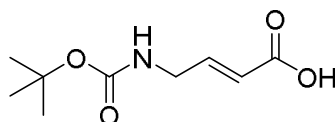
[001311] Etapa C: Ácido (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico. A uma solução de (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoato de metila (0,68 g, 3,0 mmols) em THF (15 mL) e água (15 mL) foi adicionado LiOH•H₂O (0,498 g, 11,9 mmols) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. O pH da mistura foi ajustado até cerca de 2, ela foi extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo claro (0,41 g, 64% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte diretamente. MS (ESI): massa calculada para C₁₁H₁₉NO₄, 229,1; m/z encontrada, 130,0 [M-Boc+H]⁺.

Intermediário 11: (3S,4R)-3-Amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butila.



[001312] Uma mistura de (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (500 mg, 2,47 mmols), anidrido ftálico (439 mg, 2,97 mmols), trietilamina (500 mg, 4,94 mmols) e DMAP (60 mg, 0,49 mmol) em THF (20 mL) foi agitada sob refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o intermediário como um sólido branco. Esse material reagiu com Ag₂O (1,142 g, 4,944 mmol) em MeI (10 mL) e foi agitado sob refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o intermediário como um sólido branco. Uma solução desse material e NH₂NH₂•H₂O (1 mL, 85%) em EtOH (5 mL) foi agitada sob refluxo durante duas horas. O sólido foi removido por filtração e o solvente foi removido para produzir o composto do título como um óleo que foi usado sem purificação adicional na reação seguinte.

Intermediário 12: Ácido (*E*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-2-enoico.

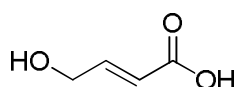


[001313] Etapa A:Ácido (*E*)-4-aminobut-2-enoico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido (*E*)-4-bromobut-2-enoico (1 g, 6 mmols) e solução aquosa de amônia (10 mL) e foi agitado à temperatura ambiente durante 7 horas. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (0,61 g, 100%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[001314] Etapa B:Ácido (*E*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-2-enoico. A um frasco de fundo redondo contendo uma solução de ácido (*E*)-4-aminobut-2-enoico (0,61 g, 6 mmols), Na₂CO₃ (1,3 g, 12 mmols), THF (15 mL), e H₂O (15 mL) foi adicionado Boc₂O (2,6 g, 12 mmols). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 15 h. Em seguida, a

mistura foi extraída com EtOAc e o pH da camada aquosa foi ajustado até 2 com HCl 1 M. A camada ácida aquosa foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura (3X), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (0,24 g, 20% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₉H₁₅NO₄; 201,1; m/z encontrada, 102 [M-Boc+H]⁺.

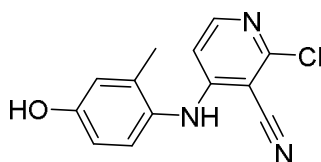
Intermediário 13: Ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico.



[001315] Etapa A: (E)-4-Bromobut-2-enoato de etila. A um frasco de fundo redondo contendo (2E)-but-2-enoato de etila (10,9 g, 87,6 mmols) e CCl₄ (100 mL) foram adicionados NBS (17 g, 96 mmols) e AIBN (4,3 g, 26 mmols). A mistura reacional foi agitada a 80°C durante 12 h. A mistura reacional foi diluída com DCM e extraída com solução saturada de NaHCO₃, água e salmoura. A camada orgânica foi seca em anidro Na₂SO₄ e evaporada até a secura para produzir o composto do título (7,5 g, 44% de rendimento) como um óleo.

[001316] Etapa B: Ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (E)-4-bromobut-2-enoato de etila (2 g, 10 mmols), KOH (1,2 g, 21 mmols) e água (10 mL). A mistura reacional foi agitada a 100°C durante duas horas, em seguida acidificada com 1 M HCl, e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ anidro e concentradas até a secura para fornecer o composto do título (560 mg, 53% de rendimento) como um óleo marrom.

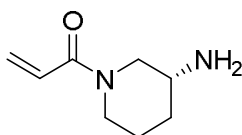
Intermediário 14: 2-Cloro-4-(4-hidróxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila.



[001317] Etapa A: 2-Cloro-4-(4-metóxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (1,7 g, 6,4 mmols), 4-metóxi-2-metilanilina (880 mg, 6,4 mmols), DPEPhos [bis(2-difenilfosfinofenil)éter] (690 mg, 1,3 mmol), acetato de paládio (II) (145 mg, 0,646 mmol), K_3PO_4 (3,7 g, 0,017 mmol) e dioxano (15 mL). A mistura reacional foi desgaseificada e aquecida a 120°C de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (1,1 g, 63% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): massa calculada para $C_{14}H_{12}ClN_3O$, 273,1; m/z encontrada, 274⁺.

[001318] Etapa B: 2-Cloro-4-(4-hidróxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo contendo uma solução de 2-cloro-4-(4-metóxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila (1,1 g, 4 mmols) em DCM anidro (15 mL) foi adicionada com cuidado uma solução de tribrometo de boro em DCM (1 M, 4 mL, 4 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 4 h. A reação foi arrefecida bruscamente com água (20 mL), extraída com éter etílico e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (900 mg, 86% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{13}H_{10}ClN_3O$, 259,1; m/z encontrada, 260,0⁺.

Intermediário 15: 1-[(3R)-3-Amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona.

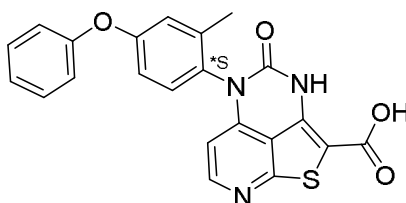


[001319] Etapa A: (1-Aciloilpiperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila. A uma solução de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de *terc*-butila (2 g, 10

mmols) em DCM (30 mL) foi adicionada trietilamina (5 g, 50 mmols) e a mistura reacional foi resfriada até 0°C. Cloreto de prop-2-enoíla (2,7 g, 30 mmol) foi adicionado lentamente e foi agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi extraída com H₂O e DCM, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O produto bruto foi usado na reação seguinte sem purificação adicional.

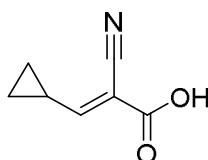
[001320] Etapa B:1-[(3R)-3-Amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona. (1-Aciloilpiperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (da etapa A) foi dissolvida em MeOH e foi concentrada até a secura. A solução aquosa de HCl concentrada foi adicionada e a mistura foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): massa calculada para C₈H₁₄N₂O, 154,1; m/z encontrada, 155,1⁺.

Intermediário 16: Ácido 5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



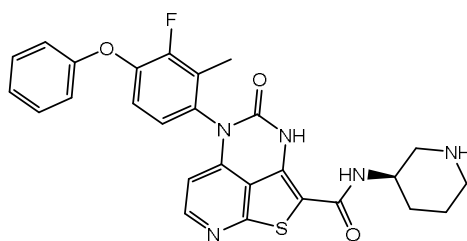
[001321] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-F no Exemplo 1 (incluindo a etapa A de resolução quiral para obter o atropisômero ^{*}S). MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,1; m/z encontrada, 418,2⁺.

Intermediário 17: Ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico.



[001322] Uma solução de ácido cianoacético (1,34 g, 15,7 mmols), ciclopropanocarboxaldeído (1,0 mL, 13 mmols), NH_4OAc (101 mg, 1,31 mmol) e HOAc (10 mL) em um frasco de fundo redondo de 50 mL ajustado com uma barra de agitação sob N_2 foi aquecida em um banho de areia a 110°C . A reação foi executada até que LCMS e CCF mostraram que a reação foi concluída. A mistura reacional foi concentrada até a secura e água (20 mL) foi adicionada ao sólido branco. Essa mistura foi concentrada até secar e repetida uma vez mais. Água foi adicionada e o precipitado foi removido por filtração para produzir o composto do título como um sólido branco (1,3 g, 72% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$, 137,0; m/z encontrada, 138,0+.

Intermediário 18: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001323] Etapas A: 2-Bromo-3-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A uma mistura de 2-bromo-3,4-difluoro-1-nitrobenzeno (15,8 g, 66,4 mmols) e carbonato de potássio (18,3 g, 132,8 mmols) em DMF (50 mL) foi adicionado fenol (6,25 g, 66,4 mmols) seguido por agitação a 80°C de um dia para o outro. O composto do título foi coletado adicionando água à mistura de reação e por filtração para isolar um sólido amarelo (18 g, 87%).

[001324] Etapas B: 2-Fluoro-3-metil-4-nitro-1-fenoxibenzeno. Dimetilzinco como uma solução a 2 M em tolueno (80,1 mL, 96,1 mmols) foi lentamente adicionado a uma mistura de 2-bromo-3-fluoro-1-nitro-4-feno-

xibenzeno (10 g, 32,0 mmols) e complexo de paládio-(difenilfosfinoferrocenil)-dicloreto-dicloreto de metileno (1,33 g, 1,60 mmol) em dioxano (200 mL) a 40°C. A mistura reacional foi agitada a 55°C durante duas horas. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, o metanol foi lentamente adicionado seguido de uma solução saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo cru foi purificado por meio de cromatografia flash em sílica gel (PE/acetato de etila, 9/1) para fornecer o produto bruto como um sólido amarelo que foi utilizado na etapa seguinte sem determinar um rendimento.

[001325] Etapa C:3-Fluoro-2-metil-4-fenoxianilina. Pó de ferro (4,5 g de, 80,6 mmols) e NH_4Cl (4,5 g, 84,1 mmols) foram adicionados em porções a uma solução de 2-fluoro-3-metil-4-nitro-1-fenoxibenzeno (produto da etapa B) em EtOH (60 mL) e H_2O (20 mL) à temperatura ambiente. A suspensão marrom resultante foi agitada sob refluxo durante duas horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida seguido por purificação por cromatografia flash (sílica gel, PE/acetato de etila, 10/1) para obter o composto do título como um sólido amarelo (2,42 g, 35%). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$, 217,1; m/z encontrada, 217,9⁺.

[001326] ETAPA D:2-Cloro-4-((3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)amino)nicotinonitrila. Uma mistura de 3-fluoro-2-metil-4-fenoxianilina (2,4 g, 11,0 mmols), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (2,9 g, 11,0 mmols), DPEPhos (1,19 g, 2,2 mmols), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (247,5 mg, 1,1 mmol), K_3PO_4 (4,68 g, 22,1 mmols) em dioxano (50 mL) foi aquecida sob refluxo em N_2 durante 4h, e em seguida ela foi concentrada e purificada por cromatografia flash (sílica gel,

PE/acetato de etila, 10/1) para produzir o composto do título como um sólido amarelo. (3,9 g, 99,8%) MS (ESI): massa calculada para $C_{19}H_{13}ClFN_3O$, 353,1; m/z encontrada, 354,0+.

[001327] ETAPA E:3-Amino-4-((3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. Uma mistura de 2-cloro-4-((3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)amino)nicotinonitrila (3,9 g, 11,0 mmols), 2-mercaptoacetato de metila (2,3 g, 22,0 mmols) e NaOMe (1,17 g, 22,0 mmols) em MeOH (30 mL) foi agitada sob refluxo durante 16 horas. O precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título sem purificação. (3,2 g, 69%). MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{18}FN_3O_3S$, 423,1; m/z encontrada, 524,0+.

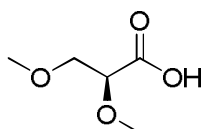
[001328] Etapa F5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. CDI (4,9 g, 30,2 mmols) e Et_3N (0,5 mL) foram adicionados a uma suspensão de 3-amino-4-((3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila (3,2 g, 7,56 mmols) em 1,4-dioxano (25 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada sob refluxo durante 3 h, em seguida concentrada e lavada com MeOH para produzir o composto do título como um sólido amarelo. (3,0 g, 99%). MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{16}FN_3O_4S$, 449,4; m/z encontrada, 449,9⁺.

[001329] Etapa G:Ácido 5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. A uma mistura de 5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (3,0 g, 6,68 mmols) em MeOH/THF/H₂O (30/30/25 mL) foi adicionado LiOH.H₂O (1,4 g, 33,4 mmols) e agitada a 60°C de um dia para o outro. O solvente foi removido e acidificado com HCl 1 N. O composto do título foi coletado por filtração para produzir um sólido castanho-amarelado. (2,6 g, 90%)

[001330] MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{14}FN_3O_4S$, 435,4; m/z encontrada, 435,9⁺.

[001331] ETAPA H: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura do composto ácido 5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (650 mg, 1,49 mmol), (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (598,03 mg, 2,99 mmols), Et₃N (301,6 mg, 2,99 mmols) e HATU (1,13 g, 2,99 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. Água foi adicionada e o precipitado foi isolado por filtração para produzir um sólido amarelo pálido. O sólido foi dissolvido em MeOH (8 mL) e acidificado com o uso de HCl (8 mL). A mistura resultante foi aquecida até 50°C sob agitação e agitada durante 30 min, e então o solvente foi removido para fornecer o composto do título como um sólido amarelo sem purificação adicional (680 mg, 82%). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄FN₅O₃S, 517,2; m/z encontrada, 518,0+.

Intermediário 19: Ácido (S)-2,3-dimetoxipropanoico.



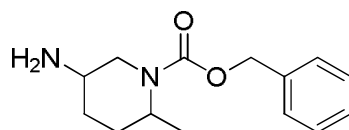
[001332] Etapa A: (S)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoato de metila. A uma solução de (S)-oxirano-2-carboxilato de metila (1 g, 9,80 mmols) em metanol (0,48 mL) foi adicionado trifluorometanossulfonato de magnésio (790 mg, 2,45 mmols) à temperatura ambiente, e ela foi aquecida até 40°C durante 16 h. Ela foi filtrada e enxaguada com DCM, seguido de concentração para obter o composto do título como um óleo incolor (1,0 g, 76% de rendimento).

[001333] Etapa B: (S)-2,3-Dimetoxipropanoato de metila. Uma mistura de (S)-2-hidróxi-3-metoxipropanoato de metila (900 mg, 6,7 mmols) em DCM (10 mL) foi tratada com iodeto de metila (1,90 g, 13,4 mmols) e óxido

de prata (2,32 g, 10 mmols) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 40°C durante 16 horas. Ela foi filtrada e enxaguada com DCM seguido de concentração para fornecer o composto do título como um óleo incolor (400 mg, 2,7 mmol, 40% de rendimento).

[001334] Etapa C:Ácido (S)-2,3-dimetoxipropanoico. Uma mistura de (S)-2,3-dimetoxipropanoato de metila (400 mg, 2,7 mmols) e hidróxido de lítio hidratado (454 mg, 11 mmols) em DME (4 mL) e água (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O pH foi ajustado até pH < 7, extraída com DCM, e concentrada para produzir o composto do título como um óleo incolor sem purificação adicional ou determinar o rendimento.

Intermediário 20: 5-Amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila.

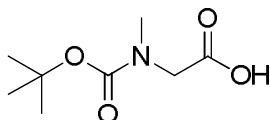


[001335] Etapa A:5-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila. A uma mistura de (6-metilpiperidin-3-il)carbamato de *tert*-butila (900 mg, 4,2 mmols) em DCM, foi adicionada trietilamina (848 mg, 8,4 mmols) e cloreto de benzoíla (1,07 g, 6,3 mmols), que foi deixada agitar à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura reacional bruta foi concentrada para produzir o composto do título sem purificação adicional (900 mg, 61% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₂₈N₂O₄, 348,2; m/z encontrada, 349,1⁺.

[001336] Etapa B:5-Amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila. A uma mistura de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (900 mg, 2,58 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado HCl 1M em metanol (5 mL). A mistura foi deixada agitar à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura de reação bruta foi concentrada para produzir o composto do título sem purificação adicional

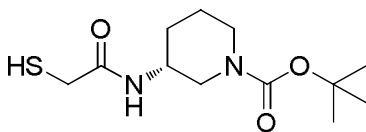
(600 mg, 94% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{14}H_{19}NO_2$, 233,1; m/z encontrada, 234,0+.

Intermediário 21: Ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético.



[001337] Hidreto de sódio (6,85 g, 171 mmols) foi adicionado a uma mistura de (*terc*-butoxicarbonil)glicina (10 g, 57,1 mmols) e iodeto de metila (75 g, 528 mmols) em THF (600 mL) a 0°C. A mistura foi lentamente deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. Água (300 mL) foi adicionada e extraída em acetato de etila (2 x 500 mL). A camada aquosa foi acidificada até pH 3 com HCl 1 M e extraída com acetato de etila (2 x 500 mL). A camada orgânica combinada foi extraída com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (500 mL), seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada para fornecer o composto do título como um óleo (10 g, 91%).

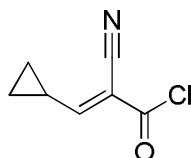
Intermediário 22: (3R)-3-[(2-Sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.



[001338] A um frasco de micro-ondas de 20 mL foi colocada (*R*)-1-boc-3-aminopiperidina (5,0 g, 25 mmols). O frasco foi vedado, evacuado e preenchido novamente com argônio três vezes. 2-Mercaptoacetato de metila (6,7 mL, 170 mmols) foi adicionada com uma seringa em uma porção e foi aquecida a 150°C em um banho de óleo. Após uma hora e 35 minutos, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente

e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir um óleo incolor (6,15 g, 90%).

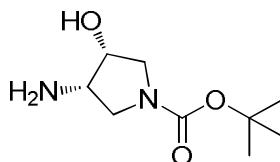
Intermediário 23: Cloreto de (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoíla.



[001339] Etapa A:Ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico. Ácido cianoacético combinado (1,34 g, 15,7 mmols), ciclopropanocarboxaldeído (1,0 mL, 13 mmols) e acetato de amônio (101 mg, 13,1 mmols) em ácido acético (10 mL) foi aquecido em um banho de areia ajustado a 110°C durante duas horas. A mistura de reação foi concentrada até formar um sólido e foi suspensa em água (20 mL). O composto do título foi isolado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título (1,3 g, 72%) como um sólido branco.

[001340] Etapa B:Cloreto de (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoíla. A uma suspensão de ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico (72,3 mg, 0,527 mmol) em CDCl₃ (5,2 mL) foi adicionado 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (0,084 mL, 1,01 g/mL, 0,635 mmol). A solução incolor clara resultante foi misturada durante 5 minutos antes do uso direto em reações subsequentes.

Intermediário 24: (3S,4R)-3-Amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butila.



[001341] Etapa A:3-Azido-4-((terc-butildimetilsilil)óxi)pirrolidina-1-car-

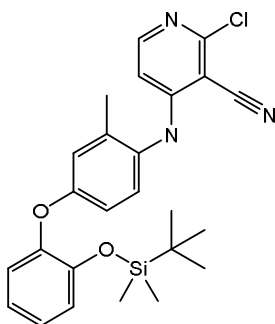
boxilato de (3S,4R)-*terc*-butila. A uma solução de cloreto de metanosulfonila (11,66 g de, 101,8 mols) em DCM foi adicionada uma mistura de (3R,4R)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (26,9 g, 84,8 mmols) e trietilamina (16,6 mL, 119 mmols) em DCM por gotejamento a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi ressuspensa em água e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo e a azida de sódio (11,2 g, 170 mmols) em DMF foram aquecidos a 120°C durante 13 h. A mistura de reação foi vertida em água e a mistura foi extraída com tolueno. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (13,5 g, 47%).

[001342] Etapa B:(3S,4R)-3-Amino-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila. Uma solução de 3-azido-4-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4R)-*terc*-butila (13,5 g, 39,4 mmols) e Pd/C (10% em carbono, 400 mg, 0,376 mmol) em etanol (150 mL) foi hidrogenada sob gás H₂ durante duas horas. A mistura de reação foi filtrada em Celite e concentrada até a secura para produzir o composto do título (12,36 g, 99,08% de rendimento).

[001343] Etapa C:(3S,4R)-3-Amino-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila. A uma solução de (3S,4R)-3-amino-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (12,15 g, 38,39 mmols) em THF foi adicionado TBAF (52,2 mL, 52,2 mmols). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e água foi adicionada (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura várias vezes. A camada de água foi extraída diversas vezes com clorofórmio. NaCl foi adicionado à camada de água e

ela foi novamente extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (7,8 g, 100% de rendimento).

Intermediário 25: 4-((4-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)amino)-2-cloronicotinonitrila.



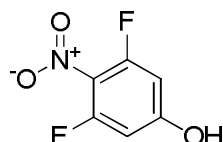
[001344] Etapa A:2-(3-Metil-4-nitrofenóxi)fenol. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Intermediário 27, etapa A, usando pirocatecol.

[001345] Etapa B:*tert*-Butildimetil(2-(3-metil-4-nitrofenóxi)fenóxi)silano.

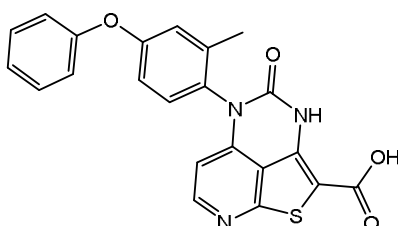
[001346] A uma solução de 2-(3-metil-4-nitrofenóxi)fenol (4,90 g, 20 mmol) em DCM (40 mL) foram adicionados Et_3N (3,03 g, 30 mmols) e TBSCl (3,31 g, 22 mmols) e ela foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi dispersa entre DCM e solução aquosa de NH_4Cl . A camada orgânica foi coletada, condensada e purificada por cromatografia flash, eluindo com PE/EA para produzir o composto do título (4,10 g, rendimento de 57%)

Etapa C:4-((4-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)amino)-2-cloronicotinonitrila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Intermediário 27, etapas B-C, usando *tert*-butildimetil(2-(3-metil-4-nitrofenóxi)fenóxi)silano na etapa B.

[001347] MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Si}$ ·, 465,2; m/z encontrada, 466,0+.

Intermediário 26: 3,5-Difluoro-4-nitrofenol.

[001348] A uma solução de 3,5-difluorofenol (20,45 g, 157,2 mmols) em DCM (225 mL) foi adicionado ácido nítrico fumegante (> 90%, 7,86 mL, 157 mmols) por gotejamento durante 10 minutos. A solução laranja resultante foi agitada em um banho de gelo por 50 minutos. A mistura foi vertida em água (200 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (50 mL) e EtOAc (2 × 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (11,24 g, 40,8% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₆H₃F₂NO₃, 175,0; m/z encontrada, 174⁻.

Intermediário 27: Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

[001349] Etapa A: 2-Metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A um frasco de fundo redondo foram adicionados fenol (42,5 g de, 452 mmols), K₂CO₃ (125 g, 905 mmols) e DMF (500 mL). À mistura de reação foi adicionado 5-fluoro-2-nitrotolueno (70,2 g, 452 mmols) e a reação foi agitada a 80°C durante 16 h sob N₂. A reação foi diluída com solução saturada de NH₄Cl e extraída com MTBE (3 × 400 mL). As camadas orgânicas

foram combinadas, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura para fornecer o composto do título (100 g, 92% de rendimento) como um óleo marrom.

[001350] Etapa B:2-Metil-4-fenoxianilina. A uma solução de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno (100 g, 436 mmols) em EtOH/H₂O (razão 3:1, 2000 mL) foram sequencialmente adicionados NH₄Cl (117 g, 2180 mmols) e Fe (97 g, 1700 mmols). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante duas horas e, então, a reação foi resfriada até 25°C e concentrada até a secura. Ao resíduo foi adicionada água e EtOAc e a camada orgânica foi separada, lavada com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (82 g, 90% de rendimento).

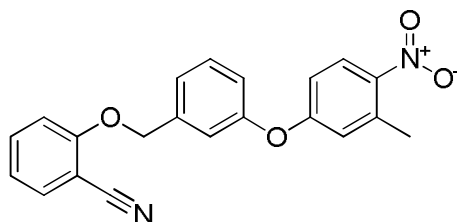
[001351] Etapa C:2-Cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo sob atmosfera de N₂ foram adicionados 2-metil-4-fenoxianilina (30 g, 150 mmols), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (51,6 g, 195 mmols) e dioxano (200 mL), seguido de bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEPhos) (16 g, 30 mmols), Pd(OAc)₂ (3,36 g, 15 mmols), e K₃PO₄ (89 g, 420 mmols). A mistura de reação foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e purificada por cromatografia de coluna flash para produzir o composto do título (32 g, 63% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001352] 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 adicionada 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila (36 g, 107 mmols) em MeOH (150 mL). A essa solução foi adicionado NaOMe (14,5 g, 268 mmols) em MeOH (30 mL), seguido de 2-sunfanilacetato de metila (23 g, 217 mmols). 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 seco para produzir o composto do título (30 g, 75% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001353] ETAPA E:5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-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-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (30,6 g, 75,5 mmols), carbonildi-imidazol (49 g, 300 mmols) e 1,4-dioxano (500 mL). A reação foi agitada sob 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 seco para produzir o composto do título (28,1 g, 86%) como um sólido amarelo.

[001354] Etapa F:Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-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-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (9,2 g, 21 mmols), hidróxido de lítio (4,47 g, 106 mmols), 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 secura e diluída com H₂O. O pH foi ajustado para 2 com HCl 1M e o precipitado foi filtrado e seco para produzir o composto do título (8,1 g, 91% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,1; m/z encontrada, 418,1⁺.

Intermediário 28: 2-((3-(3-Metil-4-nitrofenóxi)benzil)óxi)benzonitrila



[001355] Etapa A:3-(3-Metil-4-nitrofenóxi)benzaldeído. 4-Fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno (13 mL, 106,6 mmols), 3-hidroxibenzaldeído (19,8 mL, 162 mmols) e K₂CO₃ (30,1 g, 217,9 mmols) foram dissolvidos em DMF (123 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio.

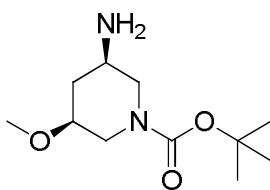
A mistura foi aquecida em um banho de areia a 110°C sob N₂ durante 5 horas. Ela foi resfriada, filtrada e extraída em particionamento de éter, sendo removida de uma solução de salmoura. O composto do título foi purificado por cromatografia em sílica (acetato de etila/hexanos seguido por DCM/metanol) (9,83 g, 36%). MS (ESI): massa calculada para C₁₄H₁₁NO₄, 257,1; m/z encontrada, 258,0+.

[001356] Etapa B:(3-(3-Metil-4-nitrofenóxi)fenil)metanol. A um frasco de cintilação contendo 3-(3-metil-4-nitrofenóxi)benzaldeído (13 g, 50,5 mmols) foi adicionada uma barra de agitação e o recipiente foi purgado com N₂. MeOH seco (125 mL, seco sobre peneiras de 3A quentes) foi adicionado através de um filtro para seringa e a suspensão foi resfriada até -10°C. Boro-hidreto de sódio (1,1 g, 29 mmols) foi adicionado em uma porção com a mistura e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 30 min. O composto do título foi isolado por extração em acetato de etila a partir de uma solução aquosa saturada de NH₄Cl, seguido por secagem em Na₂SO₄, filtração e concentração. (8,66 g, 66%) C₁₄H₁₃NO₄. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄): δ 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

[001357] Etapa C:2-((3-(3-Metil-4-nitrofenóxi)benzil)óxi)benzonitrila. (3-(3-Metil-4-nitrofenóxi)fenil)metanol (8,13 g, 31,4 mmols), trifenilfosfina (9,97 g, 37,6 mmols) e DIAD (6,5 mL, 31,4 mmols) foram dissolvidos em THF seco (118 mL) sob uma atmosfera de N₂. A suspensão foi resfriada até -10°C e 2-hidroxibenzonitrila (4,5 g, 37,6 mmol s) foi adicionada em uma porção e misturada. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, seguido por aquecimento até 80°C durante 3 horas, 40°C durante 33 horas e 80°C durante 1,5 hora. A mistura de reação bruta foi concentrada sobre sílica e eluída através de um tampão de sílica em um

funil vitrificado com acetato de etila/hexanos, 4/1, para fornecer o composto do título. (8,65 g, 77%) MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{16}N_2O_4$, 360,1; m/z encontrada, 361,0+. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4): δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 6,99 - 6,85 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Intermediário 29: (3R,5S)-3-Amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.



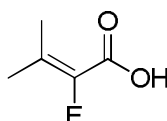
[001358] Etapas A: 3-Azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butila. O composto do título foi preparado com o uso do método para o Intermediário 2, etapas A-J. Massa calculada para $C_{10}H_{18}N_4O_3$, 242,1,1; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,85-3,68 (m, 3H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 2H), 2,38-2,07 (m, 3H), 1,65-1,59 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

[001359] Etapas B: (3R,5S)-3-Azido-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-Butila. Uma solução de 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butila (200 mg, 0,83 mmol) e Ag_2O (152 mg, 1,24 mmol) em C_3I (4 mL) reagiu a 60°C durante 16 horas, foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo incolor (200 mg, 95%). Massa calculada para $C_{11}H_{20}N_4O_3$, 256,2; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,39-4,00 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,68-2,31 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,37-1,29 (m, 1H).

[001360] Etapas C: (3R,5S)-3-Amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. Uma solução de (3R,5S)-3-azido-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,78 mmol) e Pd/C (10% em carbono,

20 mg) em MeOH (10 mL) reagiu à temperatura ambiente sob H₂ durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada e concentrada até a secar para produzir o composto do título (170 mg, 95%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS (ESI): massa calculada para C₁₁H₂₂N₂O₃, 230,30; m/z encontrada, 231,1⁺.

Intermediário 30: Ácido 2-fluoro-3-metilbut-2-enoico.



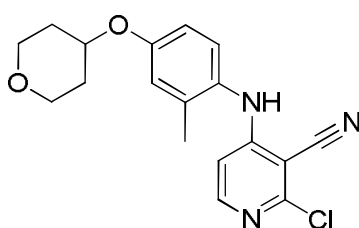
[001361] Etapa A: 2-Dietoxifosforil-2-fluoroacetato de etila. A 2-bromo-2-fluoroacetato de etila (5,0 g, 27 mmols) foi adicionado trietilfosfito (13 mL) e aquecida a 130°C durante 23 h. A mistura resultante foi destilada sob baixa pressão (1,4 mbar, 75 a 110°C) para produzir o composto do título como um óleo amarelado (6,0 g, 92%).

[001362] Etapa B: 2-Fluoro-3-metilbut-2-enoato de etila. A um frasco de fundo redondo de 2 gargalos seco de 250 mL, que foi purgado com N₂, foi adicionado 2-dietoxifosforil-2-fluoroacetato de etila (500 mg, 2,07 mmols). THF anidro (20 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi resfriada até -70°C, em seguida, BuLi (2,5 M em hexano, 1 mL) foi adicionado por gotejamento. A mistura de reação foi agitada durante duas horas a -70°C, em seguida, acetona (1 mL) foi adicionada e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi bruscamente resfriada pela adição de uma solução de NH₄Cl e foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, foram filtradas e concentradas até a secar para produzir o composto do título como um óleo amarelo (266 mg, 88,1% de rendimento).

[001363] Etapa C: Ácido 2-fluoro-3-metilbut-2-enoico. A uma solução de 2-fluoro-3-metilbut-2-enoato de etila (266 mg, 1,82 mmol) em

dioxano (5 mL) e água (5 mL) foi adicionado NaOH (291,3 mg, 7,281 mmol) e ela foi agitada por 10 min a 60°C. A camada aquosa foi acidificada com HCl 2 M até o pH = 2 e foi extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com MgSO₄ anidro e concentrada até a secar para produzir o composto do título como um óleo amarelo (181 mg, 84%).

Intermediário 31: 2-Cloro-4-(2-metil-4-tetra-hidropiran-4-iloxianilino)piridina-3-carbonitrila.



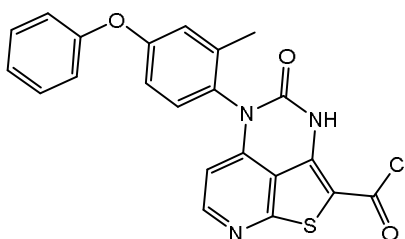
[001364] Etapa A: Metanossulfonato de tetra-hidro-2H-piran-4-ila. A uma solução de tetra-hidro-2H-piran-4-ol (2 g, 20 mmols) em DCM (20 mL) a 0°C foi adicionado DIEA (3 g, 23,5 mmols) e cloreto de metanossulfonila (2,46 g, 21,5 mmols). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora e, então, à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura foi vertida em água e extraída em DCM. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada para produzir o composto do título. (3,72 mg, quantitativo).

[001365] Etapa B: 4-(3-Metil-4-nitrofenóxi)tetra-hidro-2H-pirano. Metanossulfonato de tetra-hidro-2H-piran-4-ila (3,53 g, 19,6 mmols) foi dissolvido em DMF (40 mL), seguido da adição de Cs₂CO₃ (9,57 g, 29,4 mmols) e 3-metil-4-nitrofenol (3 g, 19,6 mmols). A mistura foi aquecida a 120°C durante 3 h, em seguida resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água e extraída em EA. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e concentradas, e então purificadas por cromatografia com DCM/MeOH para obter o composto alvo como um sólido branco. (2,87 g, 62%). MS (ESI): massa calculada para C₁₂H₁₅NO₄, 237,1; m/z encontrada, 238,3+.

[001366] Etapa C:2-Metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)anilina. 4-(3-Metil-4-nitrofenóxi)tetra-hidro-2H-piran (1,1 g, 4,6 mmols) foi tratado com paládio em carbono (25 mg, 0,2 mmol) em metanol (20 mL) com pressão positiva de gás hidrogênio à temperatura ambiente durante 18 horas. O composto do título foi isolado após a filtração através de um filtro de Celite e concentrando o mesmo para produzir um sólido marrom. (0,81 g, 84%) MS (ESI): massa calculada para $C_{12}H_{17}NO_2$, 207,1; m/z encontrada, 208,1⁺.

[001367] ETAPA D:2-Cloro-4-(2-metil-4-tetra-hidropiran-4-iloxianilino)piridina-3-carbonitrila. 2-Metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)anilina (0,81 g, 3,9 mmols), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (1,3 g, 5,1 mmols), Cs_2CO_3 (2,54 g, 7,8 mmols), DPEPhos (0,42 g, 0,8 mmol) e $Pd(OAc)_2$ (87,5 mg, 0,4 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (30 mL). A mistura foi agitada a 80°C de um dia para o outro. O composto do título foi purificado por meio de cromatografia flash (PE/EA) para produzir um sólido amarelo. (1,03 g, 80%) MS (ESI): massa calculada para $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$, 343,1; m/z encontrada, 344,1⁺.

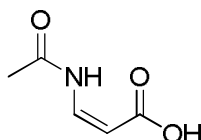
Intermediário 32: Cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila.



[001368] 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 27) (500 mg, 1,2 mmol) em DCM anidro (20 mL) foram adicionadas duas gotas de DMF e ela foi resfriada até 0°C. A seguir, o dicloreto de oxalila (762 mg, 6 mmols) foi adicionado lentamente e foi agitada a 40°C de um dia

para o outro, concentrada até a secura, e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional ou rendimento determinado.

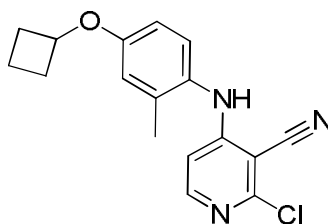
Intermediário 33: Ácido (Z)-3-acetamidoprop-2-enoico.



[001369] Etapa A:(Z)-3-Acetamidoprop-2-enoato de etila. A uma solução de prop-2-inoato de etila (1,246 g, 12,70 mmols), acetamida (500 mg, 8,5 mmols), TFA (4,8 g, 42 mmols), e NaOAc (1,46 g, 16,9 mmols) em tolueno (15 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (95 mg, 0,42 mmol) à temperatura ambiente sob N_2 e ela foi agitada a 70°C de um dia para o outro, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo (470 mg, 35% de rendimento).

[001370] Etapa B:(Ácido Z)-3-acetamidoprop-2-enoico. Uma solução de (Z)-3-acetamidoprop-2-enoato de etila e $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ em THF/ H_2O (1/1) foi agitada a 50°C durante uma hora, em seguida, a solução foi acidificada com HCl 1 M e extraída com EtOAc, combinando as camadas orgânicas e concentrada até a secura para produzir o composto do título, que foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

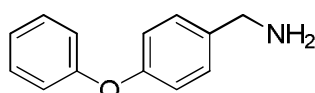
Intermediário 34: 2-Cloro-4-((4-ciclobutóxi-2-metilfenil)amino)nicotinonitrila.



[001371] O composto do título foi preparado com o uso do Método 1,

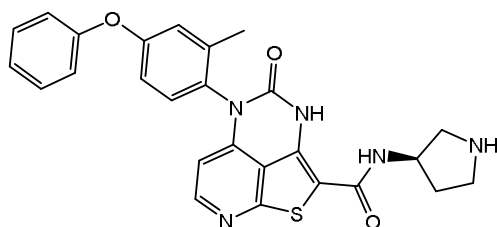
etapas A-C no Exemplo 1, e usando 3-metil-4-nitro-fenol e bromociclobutano no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{17}H_{16}ClN_3O$, 313,1; m/z encontrada, 314,0+.

Intermediário 35: (4-Fenoxifenil)metanamina.



[001372] Uma solução de 4-fenoxibenzaldeído (2,0 g, 10 mmols), cloridrato de hidroxilamina (700 mg, 10 mmols), EtOH (20 mL) e água (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. À mistura de reação foram adicionados 10 N HCl (1 ml) e de PD/C (10% em carbono, 320 mg) e foi agitado sob hidrogênio por 30 minutos a mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (1,5 g, 75% de rendimento).

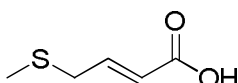
Intermediário 36: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001373] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-H (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminociclopent-

tanecarboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,2; m/z encontrada, 486,1⁺.

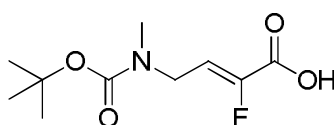
Intermediário 37: Ácido (E)-4-metilsulfanilbut-2-enoico.



[001374] Etapa A:(E)-4-Metilsulfanilbut-2-enoato de metila. A uma solução de (E)-4-bromobut-2-enoato de metila (1,507 g, 8,418 mmols) em MeCN (50 mL) foi adicionada uma solução aquosa a 15% de NaSMe (0,59 g, 8,4 mmols) em água (4 mL) a -40°C. A mistura resultante foi aquecida a 0°C durante um período de uma hora. A reação foi dispersa entre EtOAc e água, a camada orgânica foi coletada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (1,231 g, 100,0% de rendimento) e foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001375] Etapa B:Ácido (E)-4-metilsulfanilbut-2-enoico. Uma solução de (E)-4-metilsulfanilbut-2-enoato de metila (1,231 g 8,418 mmols) e LiOH•H₂O (1,413 g, 33,67 mmols) em THF (15 mL) e água (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 6 hours. A reação foi ajustada até pH = 3 usando solução aquosa de HCl 1 M e foi dispersa entre EtOAc e água. A camada orgânica foi coletada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (0,556 g, 50,0% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

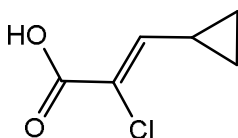
Intermediário 38: Ácido (Z)-4-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-fluorobut-2-enoico,



[001376] Etapa A:2-Dietoxifosforil-2-fluoro-acetato de etila. Uma solução de 2-bromo 2-fluoroacetato de etila (5,0 g, 27 mmols) em trietilfosfito (13 mL) foi aquecida a 130°C durante 23 h. A mistura resultante foi destilada sob baixa pressão (1,4 mbar, 75-110°C) para produzir o composto do título como um óleo amarelado (6,0 g, 92%).

[001377] Etapa B:Ácido (Z)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]-2-fluoro-but-2-enoico. 2-(Dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etila (2,0 g, 8,3 mmols) foi colocado em THF (5 mL) e resfriado até 0°C em banho de gelo. Em seguida, NaH (198 mg, 8,26 mmols) foi adicionado e agitado durante 30 min a 0°C. N-metil-N-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (0,579 g, 3,34 mmols) foi adicionado a uma mistura reacional lentamente, e a mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de DCM e água. A camada orgânica foi coletada e lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro, e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em dioxano (5 mL) e água (5 mL), e NaOH (1,321 g, 33,03 mmol) foi adicionado e reagiu durante 10 min à temperatura ambiente. A mistura foi acidificada com HCl 2 M até pH ~2 e foi extraída com DCM. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ anidro e concentradas até a secura para produzir o composto do título (500 mg, 26%).

Intermediário 39: Ácido (E/Z)-2-cloro-3-ciclopropil-prop-2-enoico.



[001378] Etapa A:2,2-Dicloro-2-dietoxifosforil-acetato de etila. Uma solução de 5% de hipoclorito de sódio (185 mL) foi ajustada até pH 7,1 com HCl 3 N (10 mL) e 2-dietoxifosforilacetato de etila (5,60 g, 25,0 mmols) foi gotejado a 0°C sob agitação vigorosa durante 30 min. Após

concluída a adição, a mistura foi agitada por 5 min à temperatura ambiente e extraída com hexanos. A mistura reacional foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,86 g, 12% de rendimento).

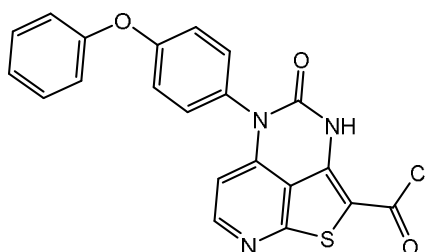
[001379] Etapa B: 2-Cloro-2-dietoxifosforil-acetato de etila. Uma solução de 2,2-dicloro-2-dietoxifosforil-acetato de etila (0,86 g, 2,9 mmols) em EtOH (6 mL) foi resfriada até 0°C. Uma solução de sulfito de sódio (0,74 g, 5,9 mmols) em água (20 mL) foi adicionada a uma proporção de modo que a temperatura podia ser mantida próxima a 15°C. Após o término da adição, a solução turva foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos antes de ser extraída com clorofórmio (4 x 15 mL). Os extratos combinados foram secos em MgSO₄ anidro e concentrados até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo (0,47 g, 62% de rendimento).

[001380] Etapa C: (E/Z)-2-Cloro-3-ciclopropil-prop-2-enoato de etila. A uma solução de NaH (60% em óleo, 87 mg, 3,6 mmols) em THF (10 mL) a 0°C foi adicionado 2-cloro-2-dietoxifosforil-acetato de etila (0,47 g, 1,8 mmol) gota a gota e ela foi agitada a 0°C durante uma hora. Em seguida, ciclopropanocarbaldeído (127 mg, 1,82 mmol) foi adicionado gota a gota e agitado a 0°C durante uma hora. A mistura foi arrefecida bruscamente com solução saturada de NH₄Cl, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo (0,24 g, 76% de rendimento).

[001381] ETAPA D: Ácido (E/Z)-2-cloro-3-ciclopropil-prop-2-enoico. A uma solução de (E/Z)-2-cloro-3-ciclopropil-prop-2-enoato de etila (0,24 g, 1,4 mmol) em dioxano (5 mL) e água (5 mL) foi adicionado KOH (0,385 g, 6,87 mmols) e a mistura foi agitada a 60°C durante duas horas. O pH da mistura foi ajustado até cerca de 2, ela foi extraída com EtOAc,

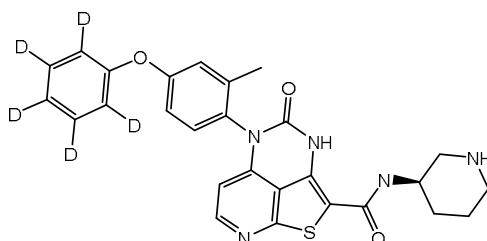
seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (0,13 g, 65% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte diretamente.

Intermediário 40: Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila.



[001382] A um frasco de 50 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 58) (1,0 g, 2,5 mmols) e cloreto de tionila (10,0 mL, 137 mmols) e foi aquecido em um banho de areia até o refluxo durante uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura e DCM foi adicionado, e a reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (1,046 g, 100,0% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional.

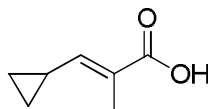
Intermediário 41: (R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001383] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando

2,3,4,5,6-pentadeuteriofenol no lugar de fenol na etapa A e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G.

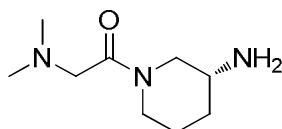
Intermediário 42: Ácido (E)-3-ciclopropil-2-metil-prop-2-enoico.



[001384] Etapa A: (E)-3-Ciclopropil-2-metil-prop-2-enoato de etila. Uma solução de 2-dietoxifosforilpropanoato de etila (2,38 g, 10,0 mmols) em THF (30 mL) foi resfriada até -78°C e *n*-BuLi (2,4 N, 4,58 mL) foi gotejado e ela foi agitada a -78°C durante uma hora. Em seguida, ciclopropanocarbaldeído (0,70 g, 10 mmols) foi gotejado e ela foi agitada a -78°C durante uma hora. A mistura foi arrefecida bruscamente com solução saturada de aqueous NH₄Cl e extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo (1,13 g, 73,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₉H₁₄O₂, 154,1; m/z encontrada, 155,1⁺.

[001385] Etapa B: Ácido (E)-3-ciclopropil-2-metil-prop-2-enoico. A uma solução de (E)-3-ciclopropil-2-metil-prop-2-enoato de etila (1,13 g, 7,33 mmols) em dioxano (15 mL) e água (15 mL) foi adicionado KOH (2,056 g, 36,64 mmols) e a mistura foi agitada a 60°C durante duas horas. O pH da mistura foi ajustado até cerca de 2, em seguida, ela foi extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (0,77 g, 83% de rendimento), que foi usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI): massa calculada para C₇H₁₀O₂, 126,1; m/z encontrada, 127,1⁺.

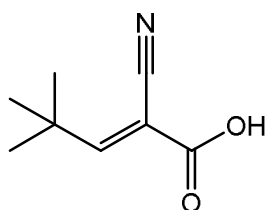
Intermediário 43: 1-[(3*R*)-3-Amino-1-piperidil]-2-(dimetilamino)etanona.



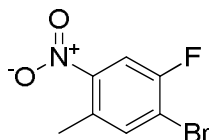
[001386] Etapa A: N-[(3R)-1-[2-(Dimetilamino)acetil]-3-piperidil]carbato de *terc*-butila. Uma solução de (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (400 mg, 2,0 mmols), ácido 2-(dimetilamino)acético (226 mg, 2,19 mmols), HATU (911 mg, 2,40 mmols) e trietilamina (0,557 mL, 4,00 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e em seguida vertida em água. A mistura foi extraída com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo (399 mg, 70%).

[001387] Etapa B: 1-[(3R)-3-Amino-1-piperidil]-2-(dimetilamino)etanol. Uma solução de N-[(3R)-1-[2-(dimetilamino)acetil]-3-piperidil]carbato de *terc*-butila (200 mg, 0,70 mmol) em HCl 2 M em MeOH (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi usado na etapa seguida sem purificação adicional (150 mg, rendimento quantitativo). MS (ESI): massa calculada para C₉H₁₉N₃O, 185,2; m/z encontrada, 186,1⁺.

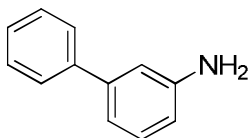
Intermediário 44: Ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetil-pent-2-enoico ou ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico.



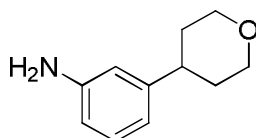
[001388] Uma solução agitada de ácido 2-cianoacético (1,70 g, 20 mmols), pivalaldeído (1,72 g, 20 mmols) e NH₄OAc (60 mg, 0,8 mmol) em tolueno foi aquecida sob refluxo com remoção de água de Dean-Stark. Quando a geração de água cessou, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto do título como um sólido amarelo (2,13 g, 69% de rendimento).

Intermediário 45: 1-Bromo-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenzeno.

[001389] Uma solução de 4-bromo-5-fluoro-2-metilanilina (10,2 g, 50 mmols) e ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (34,5 g, 200 mmols) em DCE (10 mL) foi agitada sob nitrogênio e sob refluxo durante duas horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi dispersa entre DCM e solução aquosa saturada de Na₂SO₃. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo marrom (7,02 g, 60,0% de rendimento).

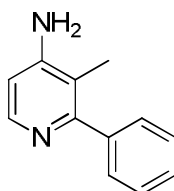
Intermediário 46: [1,1'-Bifenil]-3-amina.

[001390] À uma solução de ácido fenilborônico (12,193 g, 100,00 mmols) em MeOH (150 mL) foram adicionados em sequência Na₂CO₃ (21,198 g, 200,00 mmols) e 3-bromoanilina (17,202 g, 100,00 mmols), e então Pd(OAc)₂ (562 mg, 2,50 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida sob refluxo até aparecer uma suspensão preta. A reação 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 adicionado à água e DCM. A fase orgânica foi coletada, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título (18,373 g, 100,00% de rendimento) como um óleo marrom. MS (ESI): massa calculada para C₁₂H₁₁N, 169,22. m/z encontrada, 170,0+.

Intermediário 47: 3-(3,6-Di-hidro-2H-piran-4-il)anilina.

[001391] Etapa A:3-(3,6-Di-hidro-2H-piran-4-il)anilina. Uma solução de 3-bromoanilina (0,9 mL, 8,10 mmols), éster de pinacol do ácido 3,6-di-hidro-2H-piran-4-borônico (5,11 g, 24,3 mmols) e a 1ª geração do pré-catalisador de X-phos-paládio (163 mg, 0,203 mmol) em dioxano (6,1 mL) e K₃PO₄ H₂O 0,5 M (12,2 mL) foi agitada a 90°C durante 16 h. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por FCC SiO₂, 0 a 10% de MeOH (2 N NH₃)/DMC) para produzir o composto do título (320 mg, 17%).

[001392] Etapa B:3-(Tetra-hidro-2H-piran-4-il)anilina. Uma solução de 3-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)anilina (2,0 g, 4,87 mmols) em 1:1 MeOH:DCM (97 mL) passou por um reator de fluxo de hidrogenação H-cube[®] (reciclado a 80°C, 1 atm, 1,5 mL/min, com 10% Pd/C) durante 16 h. A solução foi concentrada e, em seguida, purificada (FCC, EtOAc-hexanos) para produzir o composto do título (548 mg, 63%) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₂₁N₅O₂S, 407,1; m/z encontrada, 408⁺.

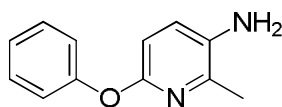
Intermediário 48: 3-Metil-2-fenilpiridin-4-amina.

[001393] Etapa A:3-Metil-2-fenilpiridin-4-amina. A uma solução de 4-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (2,20 g, 10,7 mmols), carbamato de *terc*-

butila (1,248 g, 10,66 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (435 mg, 0,533 mmol), Xantphos (616 mg, 1,07 mmol), e Cs₂CO₃ (6,926 g, 21,31 mmols) em dioxano (60 mL) foi aquecida sob refluxo e sob N₂ de um dia para o outro. A reação foi concentrado até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o sólido branco que foi usado diretamente na etapa seguinte.

[001394] Etapa B:3-Metil-2-fenilpiridin-4-amina. 3-Metil-2-fenilpiridin-4-amina foi dissolvida em dioxano e H₂O, Pd(dppf)Cl₂ (435 mg, 0,533 mmol) e Na₂CO₃ (2,259 g, 21,31 mmols) foram adicionados e agitados sob refluxo de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em HCl e MeOH e agitado a 60°C durante 30 min. Em seguida, NaOH 1 M foi adicionado e foi extraído com EtOAc (30 mL x 3) e concentrado até a secura para produzir o composto do título (700 mg, 36% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI): massa calculada para C₁₂H₁₂N₂, 184,24; m/z encontrada, 185,1⁺.

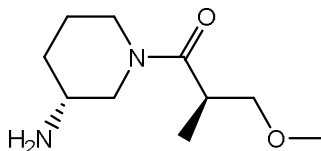
Intermediário 49: 2-Metil-6-fenoxipiridin-3-amina.



[001395] Etapa A:2-Metil-3-nitro-6-fenoxipiridina. Um frasco de fundo redondo contendo 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina (50,1 g, 290 mmols) e C₃CN (230 mL) foi resfriado até 0°C. Fenol (41,0 g, 436 mmols) foi adicionado seguido por Cs₂CO₃ (148 g, 454 mmols). A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante 15 h. A mistura foi transferida para um frasco erlenmeyer de 2 L, e em seguida diluída com água até o volume de 1,8 L. A suspensão

resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, em seguida, o sólido foi isolado por filtração, enxaguado com água e seco para produzir o composto do título (64,7 g, 97% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): massa calculada para $C_{12}H_{10}N_2O_3$, 230,07; m/z encontrada, 231,0+

[001396] Etapa B:2-Metil-6-fenoxipiridin-3-amina. Um frasco de fundo redondo contendo 2-metil-3-nitro-6-fenoxipiridina (64,7 g, 281 mmols) foi tratado com EtOH (500 mL) e suspensão de 10%Pd/C (4,17 g) em EtOH (300 mL). A mistura foi desgaseificada sob vácuo e ventilada até uma atmosfera de H_2 . A reação foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente durante 7 h. a mistura de reação foi filtrada através de celite, o filtrado foi concentrado até cerca de 400 mL, então água foi adicionada lentamente até o volume total de 1,5 L. O precipitado resultante foi filtrado e a torta do filtro foi enxaguada com água, em seguida seca sob vácuo para fornecer o composto do título (50,5 g, 90%) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para $C_{12}H_{12}N_2O$, 200,09; m/z encontrada, 201,0⁺
Intermediário 50: (2R)-1-[(3R)-3-Amino-1-piperidil]-3-metóxi-2-metil-propan-1-ona.

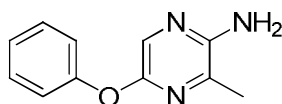


[001397] Etapa A:N-[(3R)-1-[(2S)-2-Hidroxi-propanoil]-3-piperidil]carbamato de *terc*-butila. A uma solução de ácido (2R)-3-hidróxi-2-metil-propanoico (78 mg, 0,75 mmol), HATU (342 mg, 0,90 mmol) e trietilamina (0,157 mL, 1,12 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado *N*-[(3R)-3-piperidil]carbamato de *terc*-butila e a reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi purificada usando cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um líquido incolor (138 mg, 68%).

[001398] Etapa B: *N*-[(3*R*)-1-[(2*R*)-3-Metóxi-2-metil-propanoil]-3-piperidil]carbamato de *terc*-butila. Uma solução de *N*-[(3*R*)-1-[(2*S*)-2-hidroxi-propanoil]-3-piperidil]carbamato de *terc*-butila (128 mg, 0,447 mmol), Ag₂O (311 mg, 1,34 mmol), MeI (1 mL) e DCM (2 mL) foi espargida com N₂ e agitada a 40°C por 3 dias. A mistura foi filtrada através de um filtro de Celite e o filtrado foi concentrado até a secura para produzir o composto do título (121 mg, 91%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001399] Etapa C: (2*R*)-1-[(3*R*)-3-Amino-1-piperidil]-3-metóxi-2-metil-propan-1-ona. A uma solução de HCl 2 M em MeOH (2 mL) foi adicionado *N*-[(3*R*)-1-[(2*R*)-3-metóxi-2-metil-propanoil]-3-piperidil]carbamato de *terc*-butila (121 mg, 0,403 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (73 mg, 90%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₂₀N₂O₂, 200,2; m/z encontrada, 201,2+.

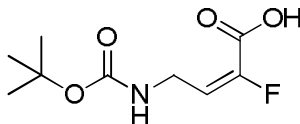
Intermediário 51: 3-Metil-5-fenóxi-pirazin-2-amina.



[001400] Uma solução de 5-bromo-3-metil-pirazin-2-amina (1000 mg, 5,32 mmols), fenol (650 mg, 6,91 mmols), Cs₂CO₃ (2600 mg, 7,98 mmols), CuI (203 mg, 1,06 mmol), e N,N-dimetilglicina (110 mg, 1,06 mmol) em dioxano (5 mL) foi desgaseificada e aquecida até 90°C sob N₂ durante 12 h. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e água (100 mL) e a fase orgânica foi coletada. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄ anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia

em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo amarelado (533 mg, 49,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{11}H_{11}N_3O$, 201,1; m/z encontrada, 202,1⁺.

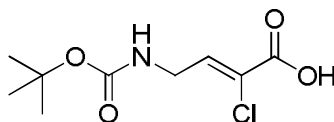
Intermediário 52: Ácido (E)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fluoro-but-2-enoico.



[001401] Etapa A: (E)-4-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-enoato de etila. Uma solução de 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etila (500 mg, 2,07 mmols) em THF (5 mL) foi resfriada até 0°C em banho de gelo a 0°C e NaH (60%, 50,0 mg, 2,07 mmols) foi adicionado, e ela foi agitada durante 30 min. (2-Oxoetil)carbamato de *tert*-butila foi adicionado à mistura reacional lentamente, e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada durante duas horas. A reação foi agitada com DCM e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em $MgSO_4$ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título.

[001402] Etapa B: Ácido (E)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fluoro-but-2-enoico. O intermediário (E)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fluorobut-2-enoato de etila foi dissolvido em dioxano (5 mL) e água (5 mL), e NaOH foi adicionado e reagiu durante 10 min. A mistura foi acidificada com HCl 2 M até pH 2 e foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas até a secura para fornecer o composto do título como um sólido marrom (210 mg, 46% de rendimento).

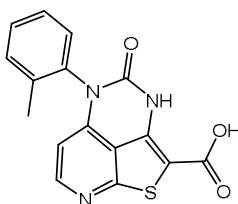
Intermediário 53: Ácido (Z)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-cloro-but-2-enoico.



[001403] Etapa A: (Z)-4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-cloro-but-2-enoato de etila. Uma solução de NaH (60%, 0,186 g, 7,73 mmols) e THF (15 mL) foi resfriada até 0°C e 2-cloro-2-dietoxifosforil-acetato de etila (1,0 g, 3,9 mmols) foi gotejado e ela foi agitada a 0°C durante uma hora. Em seguida, *N*-(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (0,615 g, 3,87 mmols) foi gotejado e ela foi agitada a 0°C durante uma hora. A mistura foi aquecida com solução aquosa saturada de NH₄Cl, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo (0,59 g, 58%).

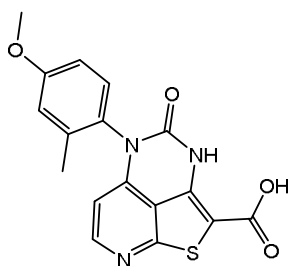
[001404] Etapa B: Ácido (Z)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-cloro-but-2-enoico. A uma solução de (Z)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-cloro-but-2-enoato de etila (0,590 g, 2,24 mmols) em dioxano (10 mL) e H₂O (10 mL) foi adicionado KOH (0,628 g, 11,2 mmols) e a mistura foi agitada a 60°C durante duas horas. Em seguida, o pH da mistura foi ajustado até cerca de 2, ela foi extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (0,37 g, 70% de rendimento), que foi usado na próxima etapa diretamente.

Intermediário 54: Ácido 4-oxo-5-(*o*-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxílico.



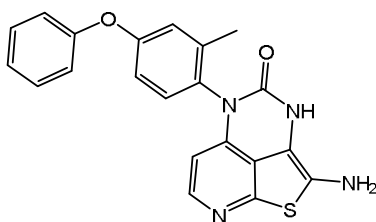
[001405] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, usando *o*-toluidina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para C₁₆H₁₁N₃O₃S, 325,1; m/z encontrada, 326,0+.

Intermediário 55: Ácido 5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001406] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-F, no Exemplo 1, usando 4-metóxi-2-metilfenil no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para C₁₇H₁₃N₃O₄S, 355,1; m/z encontrada, 356,0+.

Intermediário 56: 2-Amino-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.

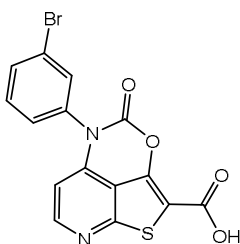


[001407] Etapa A: (5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamato de *terc*-butila. Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) (200 mg, 0,479 mmol) foi aquecido sob refluxo em cloreto de tionila redistilado (0,50 mL) durante 5 h. O cloreto de tionila foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi coletado em acetona seca

(2 mL), arrefecido até 0°C e azida de sódio (500 mg, 7,69 mmols) foi gotejada sob agitação, e a solução foi deixada aquecer até 20°C durante 10 min. A reação foi diluída com água, extraída com EtOAc e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em álcool *t* - butílico (37,5 mL) e foi aquecido em refluxo durante 5 h. A reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (180 mg, 53,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₄O₄S, 488,56; *m/z* encontrada, 489,0+.

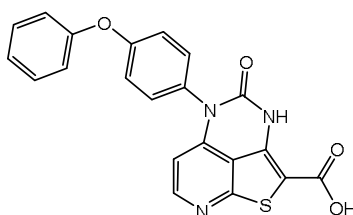
[001408] Etapa B: 2-Amino-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. A uma solução de (5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamato de *terc*-butila (180 mg, 0,258 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados 2,6-lutidina (166 mg, 1,55 mmol) e trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (344 mg, 1,55 mmol) e foi agitada a 20°C por duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de NaHCO₃ em água gelada. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2×50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm, 5 µm, fase móvel A: água (0,075% TFA (aq.)), V/V; B: acetonitrila, B em A de 35% a 65%, vazão: 35 mL/min) para produzir o composto do título (40 mg, 28% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₆N₄O₂S, 388,1; *m/z* encontrada, 389,1⁺.

Intermediário 57: Ácido 5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



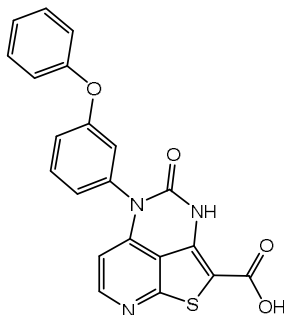
[001409] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, e usando 3-bromoanilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{15}H_8BrN_3O_3S$, 388,9; m/z encontrada, 390,2+.

Intermediário 58: Ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



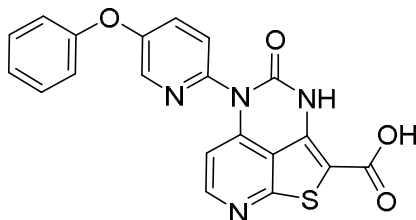
[001410] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-F no Exemplo 1, usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{13}N_3O_4S$, 403,1; m/z encontrada, 404,0+. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,25 - 7,11 (m, 6H), 6,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H).

Intermediário 59: Ácido 4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001411] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-F, no Exemplo 1, usando 3-fenoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{13}N_3O_4S$, 403,1; m/z encontrada, 404,1+.

Intermediário 60: Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001412] Etapla A:2-Nitro-5-fenoxipiridina. Um frasco de fundo redondo contendo 5-bromo-2-nitropiridina (300 g, 1480 mmols) e DMSO (1200 mL) foi tratado com fenol (167 g, 1770 mmols) seguido por Cs_2CO_3 (722 g, 2220 mmols). A mistura reacional foi agitada a 50°C por 4 h. A mistura foi transferida para um frasco contendo gelo e água (5 L). O precipitado resultante foi coletado por filtração, enxaguado com água e seco a 70°C sob vácuo para produzir o composto do título (230 g, 72% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$, 216,05; m/z encontrada, 217,0+.

[001413] Etapla B:5-Fenoxipiridin-2-amina. A uma solução de 2-nitro-5-fenoxipiridina (100 g, 463 mmols) em MeOH (1,5 L) foi adicionado 10% Pd-C (10 g). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de H_2 à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi filtrada e o filtrato foi concentrado até a secar sob vácuo para produzir o composto do título (85 g, 99% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, 186,08; m/z encontrada, 187,1⁺.

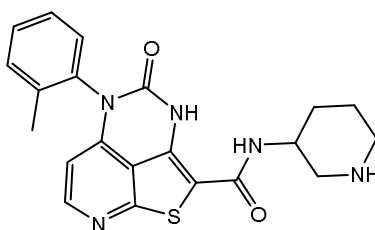
[001414] Etapla C:3-Amino-4-((5-fenoxipiridin-2-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo contendo 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (148 g, 559 mmols) e 5-fenoxipiridin-2-amina (80,0 g, 430 mmols) foram adicionados $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9,62 g, 43,0 mmols), seguido de bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEPhos, 46,2 g, 85,9 mmols) e carbonato de cério (350,0 g, 107,0

mmols). A mistura reacional foi tratada com 1,4-dioxano (2 L), o frasco foi purgado com N₂, em seguida agitada a 105°C por 3 horas. 2-Sulfanilacetato de metila (68,4 g, 644 mmols) foi adicionado e a reação foi aquecida por mais 16 h a 105°C. A mistura reacional foi filtrada, o filtrato foi concentrado até a secura e o resíduo foi tratado com MeOH (800 mL). O sólido resultante foi isolado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título (130 g, 77%) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₆N₄O₃S, 392,09; m/z encontrada, 393,2+.

[001415] ETAPA D:4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-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-((5-fenoxipiridin-2-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila (28,3 g, 72,1 mmols), carbonildi-imidazol (58,5 g, 361 mmols) e 1,4-dioxano (200 mL). A mistura reacional foi aquecida a refluxo por 16 h. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi tratado com MeOH (200 mL). O precipitado resultante foi isolado por filtração, enxaguado com MeOH frio e seco sob vácuo para produzir o composto do título (21,0 g, 70% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₄N₄O₄S, 418,07; m/z encontrada, 419,0+.

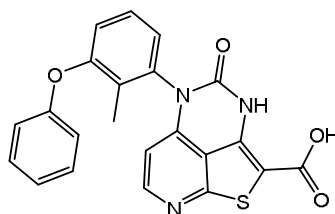
[001416] ETAPA E:Ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (20,0 g, 47,8 mmols), hidróxido de lítio (20,0 g, 476 mmols), THF (250 mL), MeOH (100 mL) e água (100 mL). A mistura reacional foi agitada a 80°C por 4 h. A mistura foi concentrada até a secura e diluída com H₂O (100 mL). O pH foi ajustado até 1 com HCl 1 M e o precipitado foi filtrado e seco para produzir o composto do título (18,0 g, 93% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₂N₄O₄S, 404,06; m/z encontrada, 405,0+.

Intermediário 61: 4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



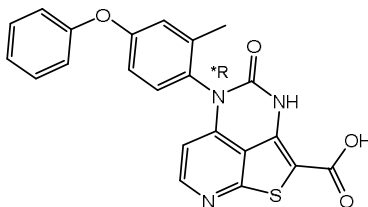
[001417] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 54) e *tert*-butil-3-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₂₁N₅O₂S, 407,1; m/z encontrada, 408,1⁺.

Intermediário 62: Ácido 5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



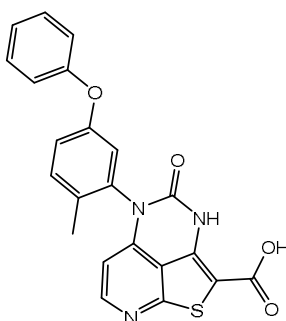
[001418] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-F, no Exemplo 1, usando 1-bromo-2-metil-3-nitrobenzeno no lugar de 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,1; m/z encontrada, 418,0⁺.

Intermediário 63: Ácido (*R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001419] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-F no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *R). MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₅N₃O₄S, 417,1; m/z encontrada, 418,0+.

[001420] Intermediário 64: Ácido 5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

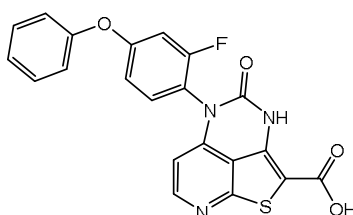


[001421] Etapa A:1-Metil-2-nitro-4-fenoxibenzeno. Uma mistura de 4-metil-3-nitrofenol (3,06 g, 20 mmols), ácido fenilborônico (4,88 g, 40 mmols), Cu(AcO)₂ (5,20 g, 40 mmols) e MS de 4A (1,5g) em DCM foi agitada à temperatura ambiente sob oxigênio de um dia para o outro, em seguida, a reação foi filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado usando ISCO eluindo com PE/EA para produzir o composto do título (3,16 g, 67%).

[001422] Etapa B:Ácido 5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas B-F, no exemplo 1, usando 1-

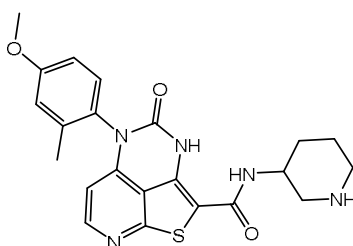
metil-2-nitro-4-fenoxibenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{15}N_3O_4S$, 417,1; m/z encontrada, 418,0⁺.

Intermediário 65: Ácido 5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



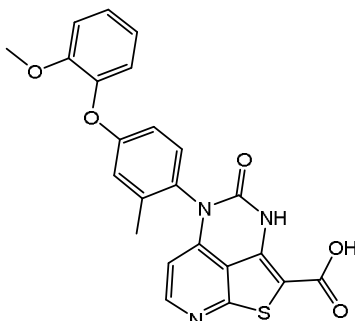
[001423] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Intermediário 64, etapas A-B, usando 3-fluoro-4-nitrofenol no lugar de 4-metil-3-nitrofenol. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{12}FN_3O_4S$, 421,1; m/z encontrada, 422,0⁺.

Intermediário 66: 5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001424] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapa G no Exemplo 1, e usando ácido 5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 55) e *tert*-butil-3-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_3S$, 437,2; m/z encontrada, 438,1⁺.

Intermediário 67: Ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.

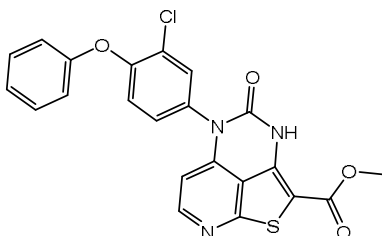


[001425] Etapa A:5-(4-Bromo-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-E, no Exemplo 1, usando 4-bromo-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C como um sólido amarelo.

[001426] Etapa B:5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. A mistura de 5-(4-bromo-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (1,0 g, 2,2 mmols), 2-metoxifenol (1,1 g, 8,9 mmols), Cs_2CO_3 (1,4 g, 4,4 mmols), CuCl (44 mg, 0,44 mmol), quinolin-8-ol (64 mg, 0,44 mmol) em NMP (10 mL) foi agitada a 165°C em um tubo vedado por 35 minutos. Em seguida foi purificada por cromatografia em coluna flash eluindo com PE/EA para produzir o composto do título (634 mg, 62% de rendimento) como um sólido cinza.

[001427] Etapa C:Ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapa F, no Exemplo 1, usando 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila como um sólido cinza. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, 447,1; m/z encontrada, 448,0+.

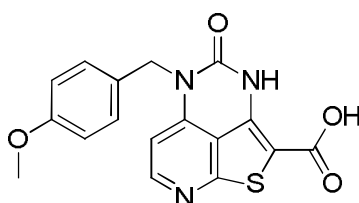
Intermediário 68: 5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila.



[001428] Etapa A:3-Cloro-4-fenoxianilina. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-B no Exemplo 1, e usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{12}H_{10}ClNO$, 219,67; m/z encontrada, 220,1⁺.

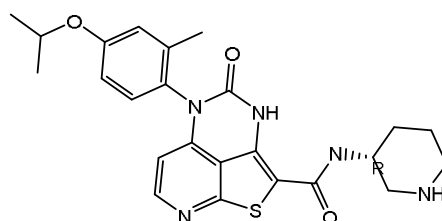
[001429] Etapa B:5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 534, etapa A, e usando 3-cloro-4-fenoxianilina e 2-sulfanilacetato de metila no lugar de 3-ciclobutilanilina e (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{12}H_{10}ClNO$, 219,0; m/z encontrada, 220,1⁺.

Intermediário 69: Ácido 5-(4-metoxibenzil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



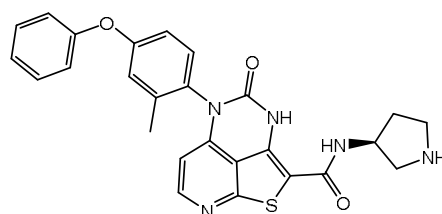
[001430] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, usando (4-metoxifenil)metanamina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina e DIPEA no lugar de Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ e DPEPhos na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 355,1; m/z encontrada, 356,0+.

Intermediário 70: (R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



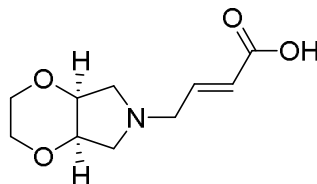
[001431] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 4-isopropóxi-2-metil-1-nitrobenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 465,2; m/z encontrada, 466,2+.

Intermediário 71: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001432] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapa G-H, no Exemplo 1, usando (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 485,2; m/z encontrada, 486,5+.

Intermediário 72: Ácido (E)-4-((4aR,7aS)-hexa-hidro-6H-dioxino[2,3-c]pirrol-6-il)but-2-enoico.



[001433] Etapa A:3,4-Di-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de benzila. 2,5-Di-hidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de benzila (5,0 g, 25 mmols) foi ressuspensa em THF (40 mL) e água (15 mL) e a essa solução foram adicionados OsO₄ (63 mg, 0,25 mmol) e 4-óxido de 4-metilmorfolina (3,75 g, 32,0 mmols). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. A reação foi concentrada até a secura e o material bruto foi particionado entre EtOAc e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, concentradas até a secura e purificadas por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (4,8 g, 82% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₁₂H₁₅NO₄, 237,25; m/z encontrada, 238,1⁺.

[001434] Etapa B:Tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-carboxilato de (4a*R*,7a*S*)-benzila. A uma solução de NaOH (9,00 g, 225 mmols) em água (30 mL) foram adicionados 3,4-di-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de benzila (4,8 g, 20 mmols) e dicloroetano (30 mL). A essa solução foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (2,65 g, 10,1 mmols) e a mistura foi agitada a 55°C por 48 h. A mistura foi extraída com DCM, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,96 g, 18% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₁₄H₁₇NO₄, 263,29; m/z encontrada, 264,1⁺.

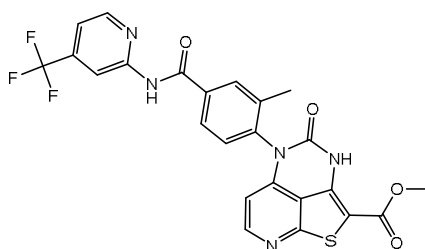
[001435] Etapa C:(4a*R*,7a*S*)-3,4a,5,6,7,7a-Hexxa-hidro-2*H*-

dioxino[2,3-c]pirrol. Uma solução de tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3*H*)-carboxilato de (4*aR*,7*aS*)-benzila (0,96 g, 3,6 mmols), Pd(OH)₂ (51 mg, 0,36 mmol) e MeOH (10 mL) reagiu à temperatura ambiente durante 3 h sob H₂. A mistura foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (0,43 g, 91% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₆H₁₁NO₂, 129,16; m/z encontrada, 130,4⁺.

[001436] ETAPA D:4-((4*aR*,7*aS*)-Tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoato de (*E*)-metila. A uma solução de (*E*)-4-bromobut-2-enoato de metila (42 mg, 0,23 mmol) e di-isopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado (4*aR*,7*aS*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-hexa-hidro-2*H*-dioxino[2,3-c]pirrol (30 mg, 0,23 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (55 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (ESI): massa calculada para C₁₁H₁₇NO₄, 227,26; m/z encontrada, 228,1⁺.

[001437] ETAPA E:Ácido (*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoico. Uma solução de 4-((4*aR*,7*aS*)-tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoato de (*E*)-metila (55 mg, 0,24 mmol) e HCl 4 m aquoso (5 mL) reagiu sob refluxo por uma hora. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (55 mg, 106%), que foi usado sem purificação adicional.

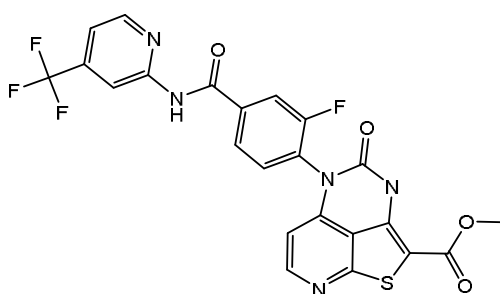
Intermediário 73: 5-(2-Metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila.



[001438] Etapa A:3-Metil-4-nitro-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida. A uma solução de ácido 3-metil-4-nitrobenzoico (3,0 g, 16,6 mmols) em DCM (100 mL) foi adicionada uma gota de DMF e dicloreto de oxalila (10,5 g, 82,8 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, em seguida concentrada e diluída em DCM, e depois adicionada a uma solução de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (2,7 g, 16,6 mmols), trietilamina em DCM sob banho de gel e foi agitada durante 1 hora. A mistura foi concentrada para produzir o composto do título como um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001439] Etapa B:5-(2-Metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas B-E, no Exemplo 1, usando 3-metil-4-nitro-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B.

Intermediário 74: 5-(2-Fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila.

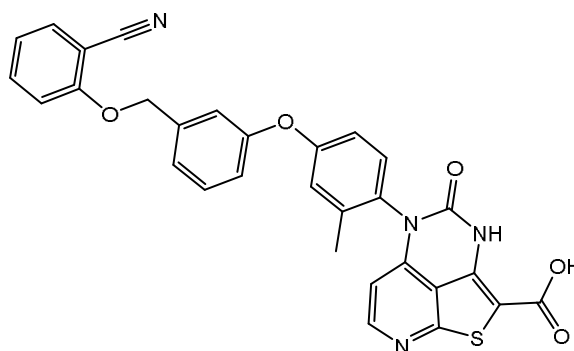


[001440] Etapa A:3-Fluoro-4-nitro-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida. À suspensão do ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (4,1 g, 22,1 mmols) em 30 mL de DCM foi adicionado cloreto de oxalila (3,0 g, 24,4 mmols) e uma gota de DMF, em seguida, ela foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Após a concentração sob vácuo até a secura, o resíduo foi

dissolvido em 10 mL de DCM e foi adicionada uma solução de 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,6 g, 22,1 mmols) em 30 mL de DCM, e foi agitada à temperatura ambiente por 5 min. A mistura foi concentrada e purificada por ISCO usando MeOH/H₂O como eluente para obter o composto do título como um ácido sólido amarelo (5,0 g, 69% de rendimento).

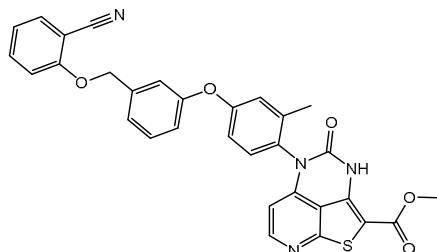
[001441] Etapa B: 5-(2-Fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas B-E no Exemplo 1, usando 3-fluoro-4-nitro-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B.

Intermediário 75: Ácido 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001442] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapa F no Exemplo 1, usando 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 76) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₀N₄O₅S, 548,1; m/z encontrada, 549,0+.

Intermediário 76: 5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila.



[001443] Etapa A:3-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)benzaldeído. A uma mistura de 3-hidroxibenzaldeído (24,4 g, 200 mmol) em DCM (500 mL) foi adicionado Et₃N (30,3 g, 300 mmols) e TBSCl (33,1 g, 220 mmols) e ela foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi dispersa entre DCM e solução aquosa de NH₄Cl saturada. A camada orgânica foi coletada, condensada e purificada por cromatografia de coluna rápida (PE/EA) para produzir o composto do título (47,3 g, 100% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10,01 (s, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,25 (d, J=7,50 Hz, 1 H), 1,01 (s, 9 H), 0,26 (s, 6 H)

[001444] Etapa B:(3-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)fenil)metanol. A uma mistura de 3-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)benzaldeído (47,3 g, 200 mmols) em MeOH (30 mL) resfriada até 0°C foi adicionado Na BH₄ em porções (3,78 g, 100 mmols). Após terminar a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Os voláteis foram removidos sob vácuo. Água e EtOAc foram adicionados ao resíduo, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o produto alvo como um óleo amarelo, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. Massa calculada para C₁₃H₂₂O₂Si, 238,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,18 - 0,27 (m, 6 H) 0,99 (s, 9 H) 4,48 (s, 2 H) 5,23 (br, s, 1 H) 6,69 - 6,78 (m, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 6,93 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 7,23 (t, J=7,94 Hz, 1 H).

[001445] Etapa C:2-((3-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)benzil)óxi)benzonitrila. A uma mistura de (3-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenil)metanol (13,94 g, 60 mmols) em THF (200 mL) foram adicionados, em sequência, 2-hidroxibenzonitrila (8,58 g, 72 mmols), Ph_3P (18,88 g, 72 mmols) e DIAD (14,56 g, 72 mmols): por gotejamento à temperatura ambiente, e a reação foi agitada durante uma hora. Solução aquosa de NH_4Cl saturada e EtOAc foram adicionados, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada, condensada sob vácuo e foi purificada por cromatografia em coluna flash (PE/EA) para produzir o composto do título (17,0 g, 83% de rendimento).

[001446] ETAPA D:2-((3-Hidroxibenzil)óxi)benzonitrila. A uma mistura de 2-((3-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)benzil)óxi)benzonitrila (17,0 g, 50 mmols) em THF (250 mL) foi adicionada uma solução 1 M de TBAF (60 mL, 60 mmols) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e EtOAc foi adicionada, a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 , filtrada, condensada e foi purificada por cromatografia em coluna flash (MeOH/DCM) para produzir o composto do título (11,3 g, 100% de rendimento).

[001447] ETAPA E:2-((3-(3-Metil-4-nitrofenóxi)benzil)óxi)benzonitrila. Uma mistura de 2-((3-hidroxibenzil)óxi)benzonitrila (11,3 g, 50 mmols), 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno (7,8 g, 50 mmols), K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmols) em 200 mL de DMSO foi agitada sob N_2 a 150°C por 4 horas. A mistura foi condensada e foi purificada por cromatografia em coluna flash (PE/EA) para produzir o composto do título (15,1 g, 84% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, 360,1; m/z encontrada, 361,0+. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 - 7,98 (m, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,39 (m, 6H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

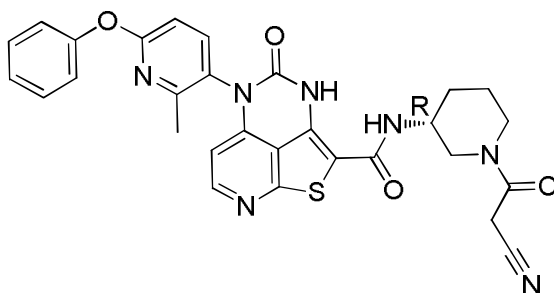
[001448] Etapa F2-((3-(4-Amino-3-metilfenóxi)benzil)óxi)benzonitrila.

A uma mistura de 2-((3-(3-metil-4-nitrofenóxi)benzil)óxi)benzonitrila (15,1 g, 42 mmols) em EtOH (420 mL) e água (140 mL) foram adicionados, em sequência, NH₄Cl (11,2 g, 210 mmols), ferro (9,38 g, 168 mmols) e a mistura reacional foi agitada sob refluxo por 4 horas e, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (500 mL) e água (200 mL), a camada orgânica foi coletada, condensada e foi purificada por cromatografia em coluna flash (MeOH/água) para produzir o composto do título (13,9 g, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₈N₂O₂, 330,1; m/z encontrada, 331,1⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,04 - 6,84 (m, 5H), 6,82 - 6,72 (m, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

[001449] Etapa G:5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato metila.

O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas C-E no Exemplo 1, usando 2-((3-(4-amino-3-metilfenóxi)benzil)óxi)benzonitrila no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₂N₄O₅S, 562,1; m/z encontrada, 563,2⁺.

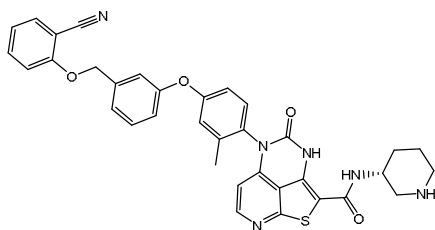
Intermediário 77: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001450] A uma solução de (R)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-

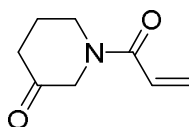
(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 711) (3,4 g, 6,8 mmols) em DCM (50 mL) foi adicionada trietilamina (2,06 g, 20,4 mmols) e foi resfriada até 0°C. Em seguida 2-cianoacetato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ila (1,86 g, 10,2 mmols) foi adicionado lentamente e, após terminada a adição, ele foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi lavada com HCl 1%, NaHCO₃ e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi lavado com DCM, o sólido foi coletado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título (3,0 g, 58% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₇O₄S, 567,62; m/z encontrada, 568,1⁺.

Intermediário 78: (R)-5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



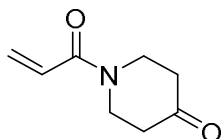
[001451] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, e usando ácido 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 75) e (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₀N₆O₄S, 630,2. m/z encontrada, 631,0⁺.

Intermediário 79: 1-Acridoilpiperidin-3-ona.



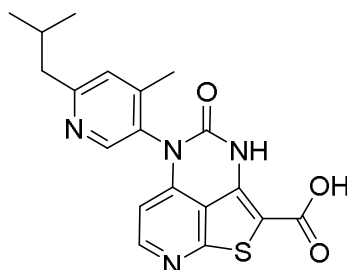
[001452] Uma solução de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,00 g, 5,0 mmols) em HCl 6 M em MeOH (25 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi diluído em acetona/água (50 mL) e trietilamina (1,02 g, 10,0 mmols) e K₂CO₃ (1,39 g, 10,0 mmols) foram adicionados, seguido pela adição de cloreto de prop-2-enoila (454 mg, 5,0 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (480 mg, 62% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₈H₁₁NO₂, 153,1; m/z encontrada, 154,1⁺.

Intermediário 80: 1-Acrilolpiperidin-4-ona.



[001453] Uma solução de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,5 g, 7,5 mmols) em HCl 6 M em MeOH (25 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi diluído em acetona/água (30 mL) e trietilamina (2,28 g, 22,6 mmols) e K₂CO₃ (2,08 g, 15,1 mmols) foram adicionados, seguido pela adição de cloreto de prop-2-enoila (681 mg, 7,53 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 h, em seguida extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (500 mg, 43%). MS (ESI): massa calculada para C₈H₁₁NO₂, 153,1; m/z encontrada, 154,1⁺.

Intermediário 81: Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001454] 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 mmols), uma barra de agitação e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) diclorometano (520 mg, 0,6 mmol). O frasco foi evacuado e preenchido novamente com nitrogênio. THF (20 mL) foi adicionado, seguido de brometo de isobutilzinco (II) (80 mL, 40 mmol) com uma seringa, em seguida a mistura reacional foi aquecida a 60°C por duas horas. A mistura reacional foi tratada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (300 mL) e extraída com EtOAc (2 × 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), concentradas até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (3,65 g, 77% de rendimento) como um sólido marrom. MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₁₆N₂, 164,1; m/z encontrada, 165,1⁺.

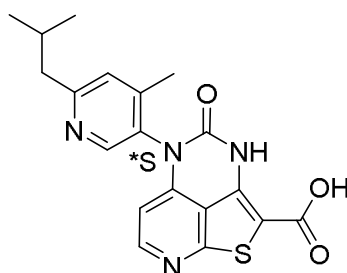
[001455] Etapa B: 3-Amino-4-((6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo sob uma atmosfera de N₂ foram adicionados 6-isobutil-4-metilpiridin-3-amina (53,5 g, 326 mmols), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (94,8 g, 358 mmols) e dioxano (1000 mL), seguido de bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEPhos) (10,5 g, 19,5 mmols), Pd(OAc)₂ (2,92 g, 13,0 mmols), e Cs₂CO₃ (265 g, 814 mmols). A mistura reacional foi agitada a 105°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada

e concentrada. O resíduo foi suspenso em MeOH (400 mL) e agitado durante duas horas à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi isolado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título (75,3 g, 62% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001456] 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 mmols), carbonildi-imidazol (CDI, 39,4 g, 243 mmols), trimetilamina (24,6 g, 243 mmols) e 1,4-dioxano (300 mL). A reação foi agitada a 100°C por 6 h e em seguida resfriada até 50°C. O precipitado resultante foi coletado por filtração, enxaguado com MeOH e seco sob vácuo para produzir o composto do título (27 g, 84%) como um sólido esbranquiçado.

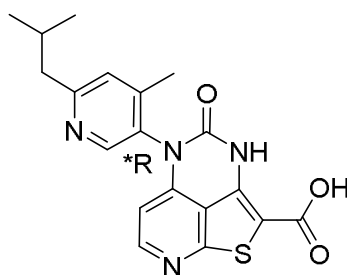
[001457] ETAPA D: Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (68,0 g, 172 mmols), hidróxido de lítio (36,0 g, 858 mmols) e uma mistura de 5:2:2 THF:MeOH:H₂O (4 L). A mistura reacional foi agitada a 80°C por 4,5 h. A mistura foi concentrada até a secura e diluída com H₂O. A solução foi acidificada pela adição de HCl 1 M, e o precipitado resultante foi filtrado e seco sob vácuo para produzir o composto do título (63 g, 96% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₈N₄O₃S, 382,11; m/z encontrada, 383,1⁺.

Intermediário 82: Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



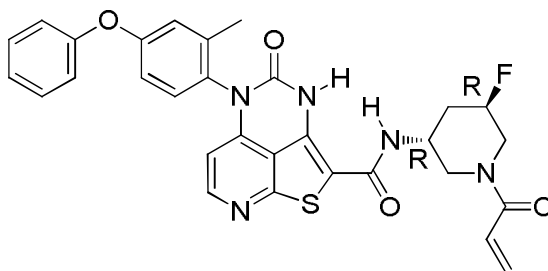
[001458] Ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 81) foi separado usando o método de resolução quiral B, para obter o composto do título (atropisômero *S). MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₈N₄O₃S, 382,1; m/z encontrada, 383,0⁺.

Intermediário 83: Ácido 5-(^{*}R)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico.



[001459] 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 81) foi separado usando o método de resolução quiral B, para obter o composto do título (atropisômero *R). MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₈N₄O₃S, 382,1; m/z encontrada, 383,0⁺.

Exemplo 1: N-((3R,5R)-1-Acridoil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001460] Método 1, etapa A: 2-Metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A um frasco de fundo redondo foram adicionados fenol (42,5 g de, 452

mmols), K_2CO_3 (125 g, 905 mmols) e DMF (500 mL). À mistura de reação foi adicionado 5-fluoro-2-nitrotolueno (70,2 g, 452 mmols) e a reação foi agitada a 80°C durante 16 h sob N_2 . A reação foi diluída com solução saturada de NH_4Cl e extraída com MTBE (3 × 400 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas até a secura para produzir o composto do título (100 g, 92% de rendimento) como um óleo marrom.

[001461] Método 1, etapa B: 2-Metil-4-fenoxianilina. A uma solução de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno (100 g, 436 mmols) em EtOH/ H_2O (razão 3:1, 2000 mL) foram sequencialmente adicionados NH_4Cl (117 g, 2180 mmols) e Fe (97 g, 1700 mmols). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante duas horas e, então, a reação foi resfriada até 25°C e concentrada até a secura. Ao resíduo foram adicionados água e EtOAc e a camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO_3 saturada e salmoura, seca em MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (82 g, 90% de rendimento).

[001462] Método 1, etapa C: 2-Cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo sob atmosfera de N_2 foram adicionados 2-metil-4-fenoxianilina (30 g, 150 mmols), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (51,6 g, 195 mmols) e dioxano (200 mL), seguido de bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEPhos) (16 g, 30 mmols), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,36 g, 15 mmols), e K_3PO_4 (89 g, 420 mmols). A mistura de reação foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A mistura de reação foi filtrada e purificada por cromatografia de coluna flash para produzir o composto do título (32 g, 63% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001463] Método 1, etapa D: 3-Amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)ieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. A um frasco de fundo redondo foi adicionada 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila (36 g, 107 mmols) em MeOH (150 mL). A essa solução foi adicionado

NaOMe (14,5 g, 268 mmols) em MeOH (30 ml), seguido de 2-sunfanila-cetato de metila (23 g, 217 mmols). 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 seco para produzir o composto do título (30 g, 75% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001464] Método 1, etapa E: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-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-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (30,6 g, 75,5 mmols), carbonildi-imidazol (CDI, 49 g, 300 mmols) e 1,4-dioxano (500 mL). A reação foi agitada sob 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 seco para produzir o composto do título (28,1 g, 86% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001465] Método 1, etapa F: Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-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-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (9,2 g, 21 mmols), hidróxido de lítio (4,47 g, 106 mmols), 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 secura e diluída com H₂O. O pH foi ajustado para 2 com HCl 1M aquoso e o precipitado foi filtrado e seco para produzir o composto do título (8,1 g, 91% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001466] Método 1, Etapa G: (3R,5R)-3-Fluoro-5-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-

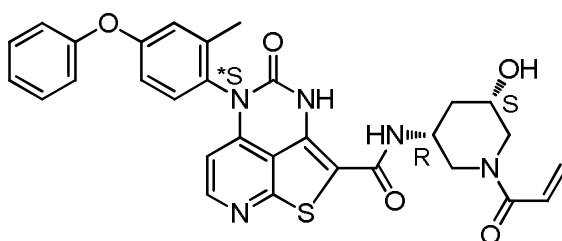
hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, 191 mg, 0,458 mmol), (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1, 100 mg, 0,458 mmol), trietilamina (93 mg, 0,916 mmol), HATU (348 mg, 0,916 mmol) e DMF (3 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. Água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração para produzir um sólido amarelo pálido.

[001467] Método 1, Etapa H: N-((3*R*,5*R*)-5-Fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, (3*R*,5*R*)-3-fluoro-5-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila foi dissolvido em MeOH (3 mL) e HCl aquoso saturado (3 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida até 50°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (Exemplo 138, 80 mg, 31% de rendimento em 2 etapas) como um sólido amarelo.

[001468] Método 1, etapa I: N-((3*R*,5*R*)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(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 *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 138, 40 mg, 0,077 mmol), trietilamina (23 mg, 0,054 mmol) e DCM (3 mL). Em seguida, cloreto de prop-2-enoíla (5,0 mg, 0,054 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0°C, e em seguida, agitado à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia flash para produzir o composto do título (22 mg, 48% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₆FN₅O₄S, 571,6; *m/z* encontrada, 572,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,30-7,22

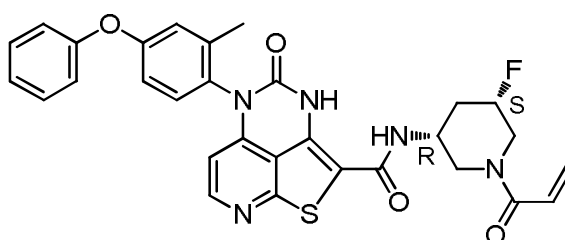
(m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,80-6,61 (m, 1H), 6,19-6,05 (m, 1H), 5,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,72-5,60 (m, 1H), 4,82-4,57 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,55-3,28 (m, 2H), 2,39-2,18 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,0-1,91 (m, 1H).

Exemplo 2: *N*-((3*R*,5*S*)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



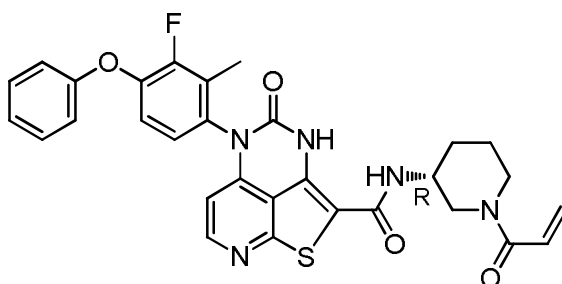
[001469] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo a etapa A de resolução quiral para obter o atropisômero **S*) no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 2) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_5S$, 569,6; m/z encontrada, 570,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,36-8,27 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,85-6,65 (m, 1H), 6,21-6,09 (m, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 5,75-5,61 (m, 1H), 4,20-3,75 (m, 4H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,90-1,77 (m, 1H).

Exemplo 3: *N*-((3*R*,5*S*)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001470] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 3) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₆FN₅O₄S, 571,6; m/z encontrada, 572,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,26 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,26-8,00 (m, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 3H), 7,29 – 6,91 (m, 5H), 6,88-6,65 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,03-5,87 (m, 1H), 5,77-5,60 (m, 1H), 5,15-4,85 (m, 1H), 4,70-4,47 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 2H), 3,06 – 2,61 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,78 (m, 1H).

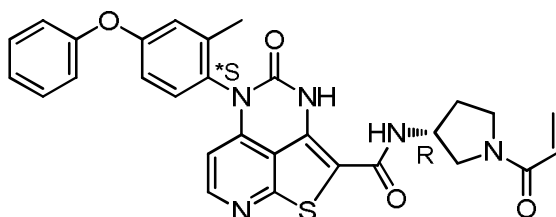
Exemplo 4: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001471] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-3-metil-4-nitro-1-fenoxibenzeno (Intermediário 18, etapa B) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₆FN₅O₄S, 571,6; m/z encontrada, 572,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,76-5,69 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 0,5H), 4,32-4,25 (m, 0,5H), 4,4,20-4,13 (m, 0,5H), 4,02-3,88 (m,

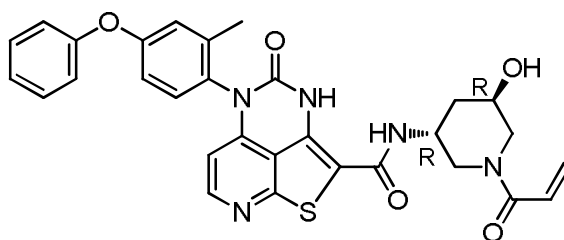
1,5H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H).

Exemplo 5: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001472] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral, A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,30+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,24 (s, 1H), 8,43-8,22 (m, 2H), 7,57 – 7,29 (m, 3H), 7,25-7,04 (m, 4H), 7,03-6,90 (m, 1H), 6,70-6,45 (m, 1H), 6,13 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,05-6,88 (m, 1H), 5,73-5,57 (m, 1H), 4,60-4,30 (m, 1H), 3,91 – 3,36 (m, 4H), 2,24 – 1,89 (m, 5H).

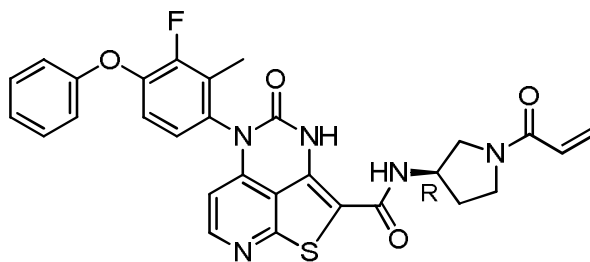
Exemplo 6: N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001473] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Mé-

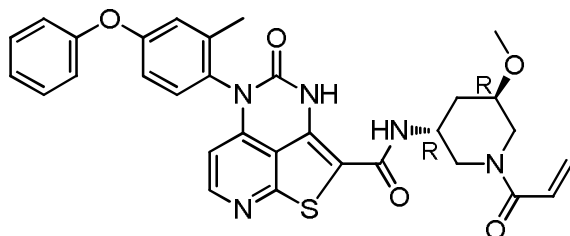
todo 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*R*)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 4) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,34-8,18(m, 1H), 7,46 -7,36 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,25-6,10 (m, 1H), 6,05-5,92 (m, 1H), 5,76-5,67(m, 1H), 4,66-4,28 (m, 2H), 4,23-3,83 (m, 2,5H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 0,5H), 2,12 (s, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H).

Exemplo 7: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



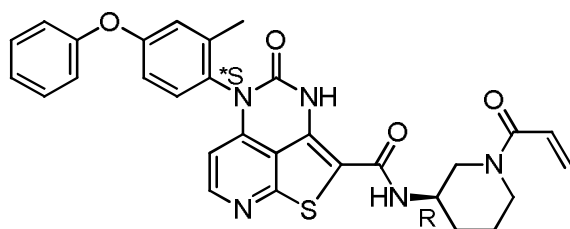
[001474] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄FN₅O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD(δ 8,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,7,39-7,29 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 4H), 6,60-6,43 (m, 1H), 6,19-6,09 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 4,55-4,42 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 1H).

Exemplo 8: *N*-((3*R*,5*R*)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001475] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*R*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 6) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅S, 583,7; *m/z* encontrada, 584,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 7,38 -7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13 -7,03 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,89-6,68 (m, 1H), 6,25-6,13 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,35 - 4,06 (m, 2H), 3,76 -3,55 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 3H), 3,27-3,08 (m, 1H), 3,02-2,69 (m, 1H), 2,33-2,10 (m, 4H), 2,07-1,74 (m, 1H).

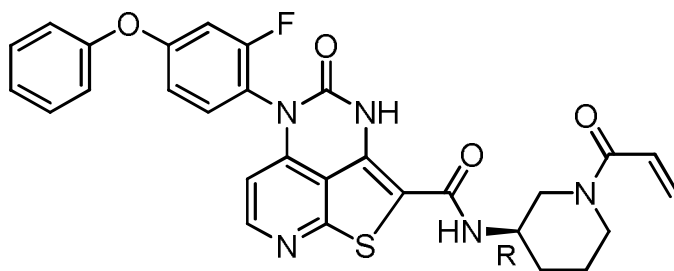
Exemplo 9: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001476] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **S*) no Exemplo 1, e usando (3*R*)-

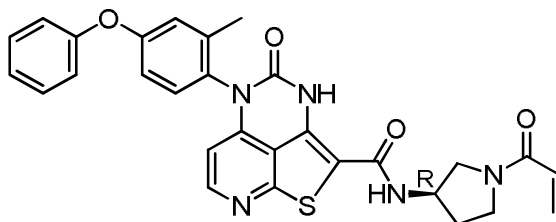
3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,40+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,122-7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,85-6,70 (m, 1H), 6,20 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 4,58 – 3,88 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,99 – 2,84 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H).

Exemplo 10: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



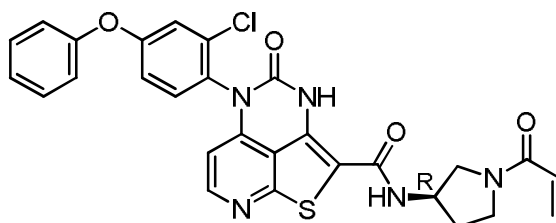
[001477] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-fenoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄FN₅O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,37 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,22-8,05 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,86- 6,63 (m, 1H), 6,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,53-4,07 (m, 1H), 4,08-3,88 (m, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,47-1,30 (m, 1H).

Exemplo 11: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001478] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,33-10,21 (m, 1H), 8,45-8,31 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,21-6,10 (m, 1H), 6,04-5,96 (m, 1H), 5,72-5,64 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 1H), 3,92-3,59 (m, 4H), 3,24-1,93 (m, 5H).

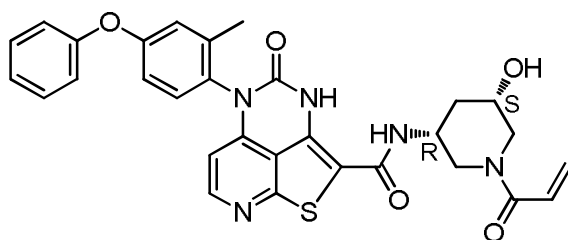
Exemplo 12: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001479] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 e usando 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenzeno no lugar de 2-metil-4-fluoro-1-nitrobenzeno para a etapa A, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de

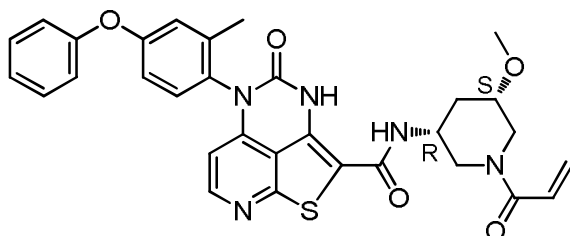
(3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$, 560,0; m/z encontrada, 560,3+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,40 (s, 1H), 8,53-8,39 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,65-6,52 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,57-4,40 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H).

Exemplo 13: N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



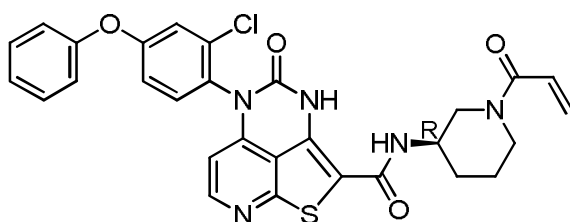
[001480] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3R,5S)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 2) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_5S$, 569,17; m/z encontrada, 570,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,31-10,09 (m, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,19-7,98 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 3H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,85-6,67 (m, 1H), 6,18-6,04 (m, 1H), 6,01 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,77-5,62 (m, 1H), 4,33-4,13 (m, 1H), 4,06-3,79 (m, 2H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 4H), 1,70-1,56 (m, 1H).

Exemplo 14: *N*-((3*R*,5*S*)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001481] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1 e usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 29) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅S, 583,7; m/z encontrada, 584,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,39-8,29 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,85-6,60 (m, 1H), 6,17-6,05 (m, 2H), 5,79-5,60 (m, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,02-1,96 (m, 1H).

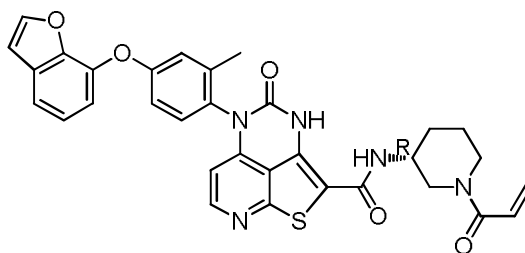
Exemplo 15: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001482] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

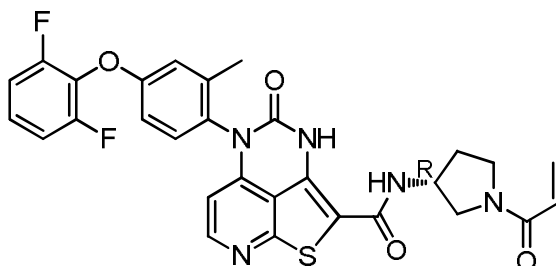
Método 1, etapas A-I no Exemplo 1 e usando 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}ClN_5O_4S$, 574,1; m/z encontrada, 574,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,81-5,66 (m, 1H), 4,63-3,87 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Exemplo 16: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



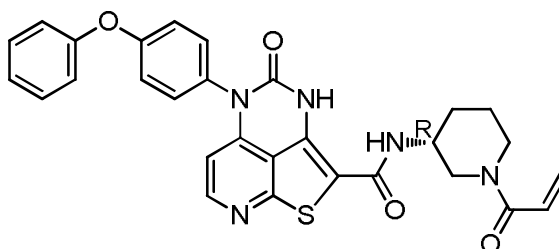
[001483] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando benzofuran-7-ol (Intermediário 8) no lugar de fenol na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{27}N_5O_5S$, 593,7; m/z encontrada, 594,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,81-5,66 (m, 1H), 4,63-3,87 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Exemplo 17: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001484] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2,6-difluorofenol no lugar de fenol na etapa A, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₃F₂N₅O₄S, 575,6; *m/z* encontrada, 576,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,73-6,51 (m, 1H), 6,34-6,20 (m, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 5,80-5,64 (m, 1H), 4,71- 4,54 (m, 1H), 4,02-3,49 (m, 4H), 2,41-2,01 (m, 5H).

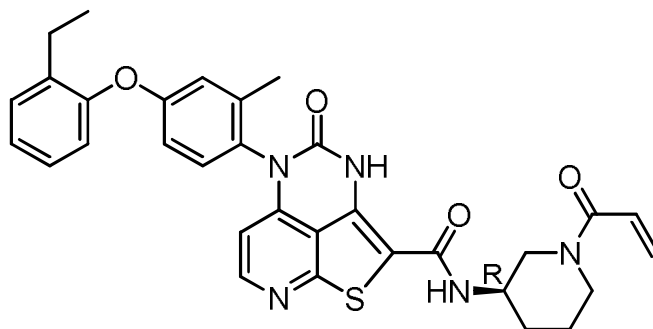
Exemplo 18: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001485] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no

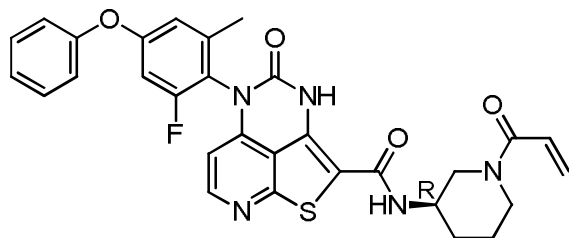
lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,2+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 4H), 7,27 - 7,07 (m, 5H), 6,90 - 6,68 (m, 1H), 6,21 (dd, *J* = 14,0, 5,4 Hz, 2H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 4,60 - 3,87 (m, 3H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,15 - 1,46 (m, 4H).

Exemplo 19: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



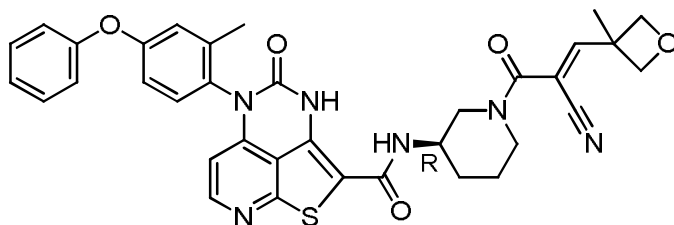
[001486] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2-etilfenol no lugar de fenol na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₁N₅O₄S, 581,7; m/z encontrada, 582,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,83-6,71 (m, 1H), 6,25-6,12 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,62-4,11 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,76-1,55 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 3H).

Exemplo 20: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001487] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-6-metil-4-fenoxianilina (Intermediário 9) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$, 571,6; *m/z* encontrada, 572,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,93-6,68 (m, 3H), 6,26-6,11 (m, 2H), 5,84-5,63 (m, 1H), 4,62-3,83 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 1H), 3,03-2,83 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,95-1,52 (m, 3H).

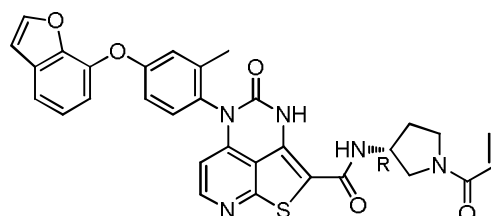
Exemplo 21: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001488] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 120 mg, 0,212

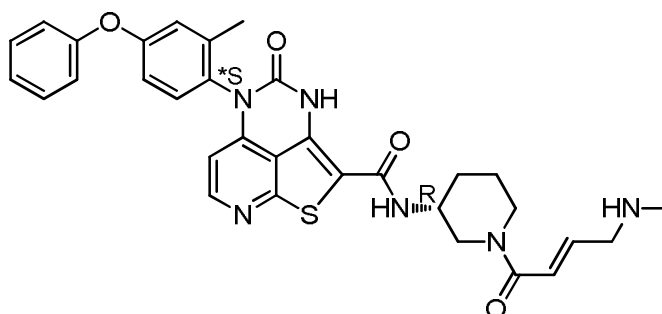
mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldeído (64 mg, 0,64 mmol), piperidina (0,3 mL), ácido acético (0,1 mL), dioxano (10 mL), e peneiras moleculares de 4A (1 g) e a mistura reacional foi agitada a 100°C durante uma hora sob N₂. A mistura foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (69 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₅S, 648,7; m/z encontrada, 649,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33-8,27 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 2H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,09-3,70 (m, 3H), 3,65-3,36 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 4H), 1,99-1,73 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 4H).

Exemplo 22: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001489] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando benzofuran-7-ol (Intermediário 8) no lugar de fenol na etapa A, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₅N₅O₅S, 579,6; m/z encontrada, 580,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 7,00-6,87 (m, 2H), 6,70-6,53 (m, 1H), 6,33-6,24 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,80-5,69 (m, 1H), 4,70-4,57 (m, 1H), 4,03-3,48 (m, 4H), 2,37-2,04 (m, 5H).

Exemplo 23: (R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

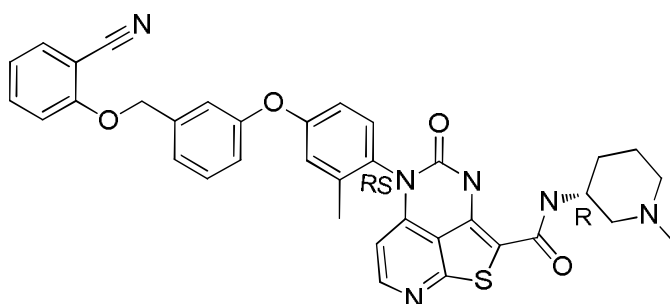


Etapa A: (R,E)-Metil(4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 104 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) e usando (R)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) e ácido (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico (Intermediário 10).

[001490] Etapa B: (R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco contendo (R,E)-metil(4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butila (52 mg, 0,075 mmol) foram adicionados MeOH (4,0 mL) e HCl aquoso concentrado (4,0 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel para produzir o composto do título (32 mg, 65%) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; m/z encontrada, 597,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,40 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H),

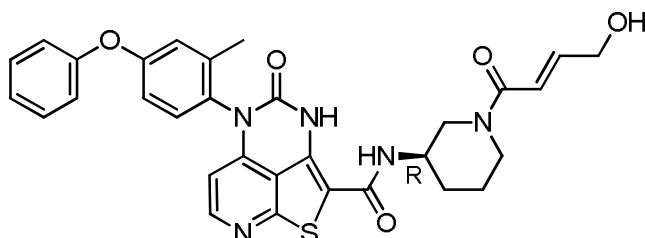
7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,54-3,91 (m, 3H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

Exemplo 24: (R)-5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



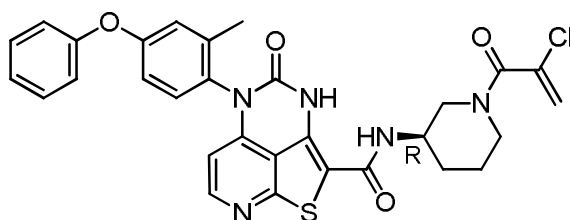
[001491] O composto do título foi preparado usando o método do Exemplo 52, etapa B, e usando (R)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 78) no lugar de (R)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para $C_{36}H_{32}N_6O_4S$, 644,7; m/z encontrada, 645⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 3H), 7,17-7,05 (m, 3H), 7,04-6,93 (m, 1H), 5,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05-3,92 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 1H).

Exemplo 25: (S,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001492] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico (Intermediário 13) no lugar do cloreto de prop-2-enoíla na etapa I. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅S, 583,7; m/z encontrada, 584,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33-8,29 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,88-6,77 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,53-3,90 (m, 5H), 3,24-3,12 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H).

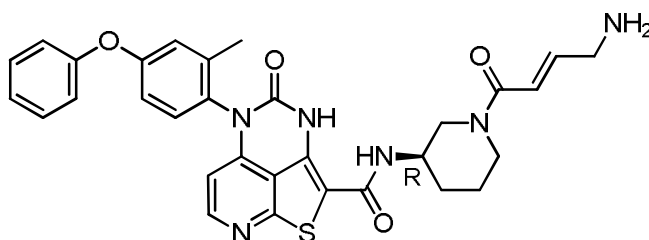
Exemplo 26: (R)-N-(1-(2-Cloroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001493] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

Exemplo 104, usando ácido 2-cloroprop-2-ênico e (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}ClN_5O_4S$, 588,1; m/z encontrada, 588,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,42-8,37 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,48-4,13 (m, 1H), 4,12-3,83 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Exemplo 27: (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

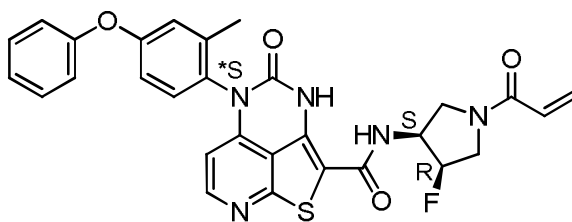


[001494] Etapa A: (R,E)-(4-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 104, usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila e (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869).

[001495] Etapa B: (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-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 com o uso das condições descritas na etapa B do Exemplo 131, usando (R,E)-(4-(3-(5-

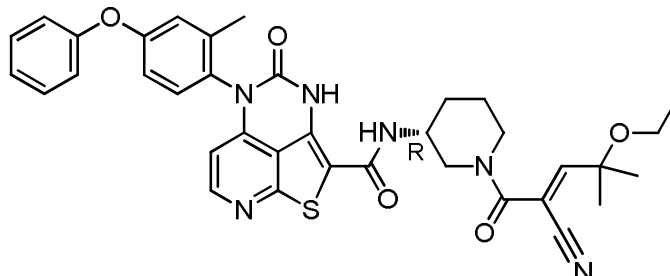
(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de terc-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{30}N_6O_4S$, 582,7; m/z encontrada, 583,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,48 (s, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 6,12-6,06 (m, 1H), 4,57-3,89 (m, 3H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,17-2,01 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).

Exemplo 28: N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



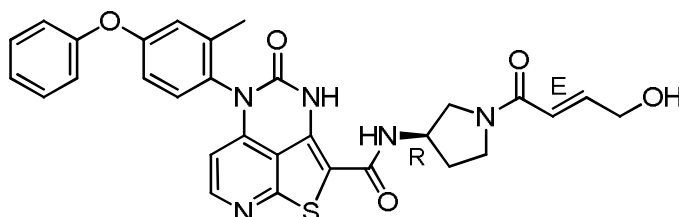
[001496] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando (3S,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$, 557,6; m/z encontrada, 558,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,67-6,53 (m, 1H), 6,36-6,26 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 5,39-5,16 (m, 1H), 4,19-3,84 (m, 3H), 3,81-3,52 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 29: (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001497] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 200 mg, 0,35 mmol), 2-etóxi-2-metilpropanal (123 mg, 1,1 mmol), piperidina (0,3 mL), e EtOH (5 mL) e o mesmo foi agitado à temperatura ambiente durante 15 h. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (154 mg, 63,0% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; m/z encontrada, 665,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,92-6,69 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,62-3,89 (m, 3H), 3,60-3,34 (m, 3H), 3,19-2,86 (m, 1H), 2,21-2,20 (m, 4H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,50-1,21 (m, 9H).

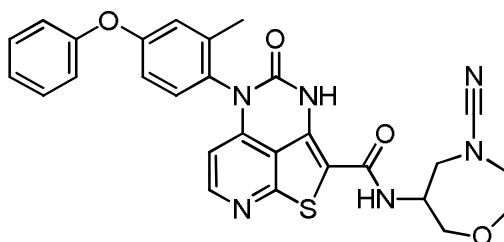
Exemplo 30: (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001498] O composto do título foi preparado usando o Método no Exemplo 104, e usando ácido (*E*)-4-hidroxibut-2-enoico (Intermediário 13) no lugar de ácido metilsulfonilpropanoico.

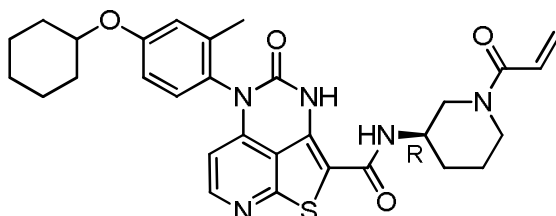
[001499] MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_5S$, 569,6; m/z encontrada, 570,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,24 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,81-6,67 (m, 1H), 6,46-6,25 (m, 1H), 5,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,09-4,90 (m, 1H), 4,57-4,37 (m, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,88-3,38 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H).

Exemplo 31: *N*-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001500] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 6-amino-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando bromocianida no lugar de cloreto de prop-2-enoila na etapa I. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,26 (s, 1H), 8,40-8,26 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,04-5,86 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 32: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida.

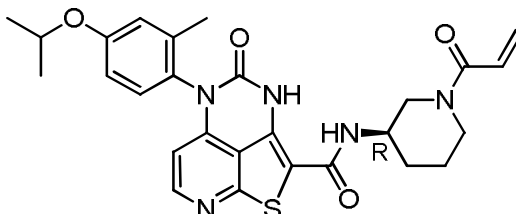


[001501] Etapa A:2-Cloro-4-[4-(ciclo-hexóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo contendo 2-cloro-4-(4-hidroxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 14) (1 g, 4 mmols), ciclo-hexanol (1,16 g, 11,6 mmols), PPh₃ (1,5 g, 5,7 mmols) e THF (20 mL) at 0°C foi adicionado DIAD (1,17 g, 5,79 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (400 mg, 30% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001502] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-mida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-[4-(ciclo-hexóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₃N₅O₄S, 559,7; m/z encontrada, 560,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,87-6,71 (m, 1H), 6,27-6,14 (m, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 4,55-3,88 (m, 4H), 3,25-3,11

(m, 1H), 3,01-2,80 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 3H), 1,90-1,69 (m, 4H), 1,65-1,36 (m, 7H).

Exemplo 33: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001503] Etapa A:4-Isopropóxi-2-metil-1-nitrobenzeno. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 3-metil-4-nitrofenol (5,0 g, 33 mmols), K_2CO_3 (9,0 g, 65 mmols), DMF (20 mL) e 2-iodopropano (8,3 g, 460 mmol) e a reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura e um precipitado amarelo se formou. A mistura foi filtrada e o precipitado foi lavado com água e seco sob vácuo para produzir o composto do título (5,0 g, 78% de rendimento).

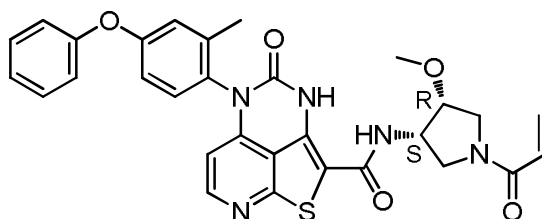
[001504] Etapa B:4-Isopropóxi-2-metilanilina. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 4-isopropóxi-2-metil-1-nitrobenzeno (5,0 g, 26 mmols) e MeOH (100 mL). A mistura de reação foi evacuada sob pressão reduzida e preenchida com N_2 (3x) e Pd/C (10% em carbono; 500 mg) foi adicionado. A mistura foi evacuada sob pressão reduzida e preenchida com N_2 (3x), em seguida, evacuada sob pressão reduzida e preenchida com H_2 . A mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 de um dia para o outro. A mistura foi filtrada em terra diatomácea e concentrada até a secura para produzir o composto do título (3,5 g, 83% de rendimento).

[001505] Etapa C:2-Cloro-4-(4-isopropóxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 4-isopropóxi-2-metilanilina (1 g, 6 mmols), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (2,0 g, 7,6 mmols), DPEPhos [bis(2-difenilfosfinofenil)éter] (650 mg, 1,2 mmol), acetato de paládio (II) (135 mg, 0,600 mmol) e K_3PO_4 (3,5 g, 16

mmols). A mistura reacional foi desgaseificada e aquecida a 120°C de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada até a secar e purificada por cromatografia flash para produzir o composto do título (2,34 g, 65,0% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001506] ETAPA D: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-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 maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-[4-(isopropóxi-2-metilanilino)]piridina-3-carbonitrila no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₄S, 519,6; m/z encontrada, 520,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,18-8,01 (m, 1H), 7,33-7,15 (m, 1H), 7,04-6,87 (m, 2H), 6,85-6,67 (m, 1H), 6,22-6,02 (m, 1H), 5,89 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,74-5,60 (m, 1H), 4,78-4,56 (m, 1H), 4,57 -3,86 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,17 - 2,90 (m, 1H), 2,85- 2,59 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,82-1,55 (m, 2H), 1,52-1,36 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 6H).

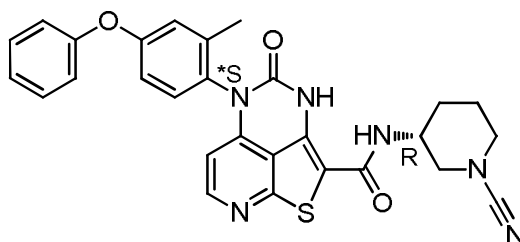
Exemplo 34: N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001507] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

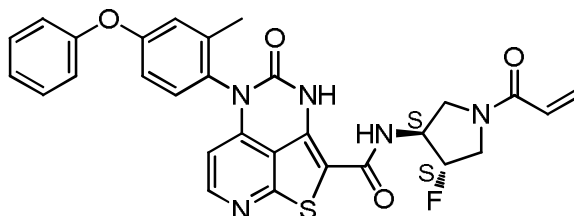
Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 11) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,29 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,62-6,47 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 4,75-4,49 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,82-3,60 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 3H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 35: (*R*)-*N*-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



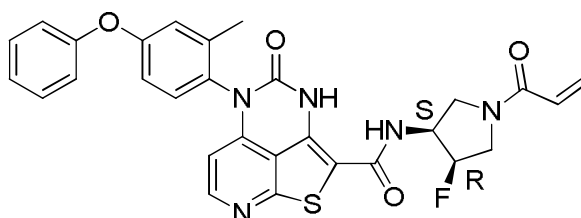
[001508] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **S*) no Exemplo 1, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando bromocianida no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; m/z encontrada, 525,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,18 (br, 1H), 8,36-8,25 (m, 1H), 8,23-8,08 (br, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,00-5,86 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 1H).

Exemplo 36: N-((3S,4S)-1-Acridoil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001509] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3S,4S)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄FN₅O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,70-6,56 (m, 1H), 6,39-6,28 (m, 1H), 6,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,83-5,74 (m, 1H), 5,35-5,16 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,10-3,74 (m, 4H), 2,12 (s, 3H).

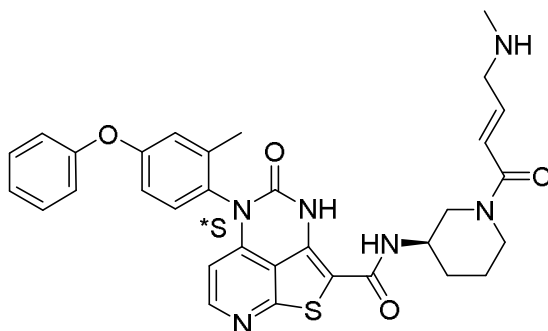
Exemplo 37: N-((3S,4R)-1-Acridoil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001510] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3S,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-

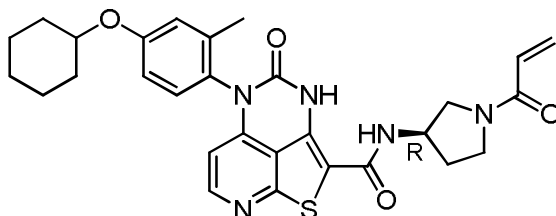
5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$, 557,6; m/z encontrada, 558,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,42-7,21 (m, 3H), 7,16-7,07 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,61-6,45 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 5,98 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,74-5,64 (m, 1H), 5,35-5,10 (m, 1H), 4,81-4,61 (m, 1H), 4,06-3,84 (m, 2H), 3,80-3,47 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 38: (R,E)-5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



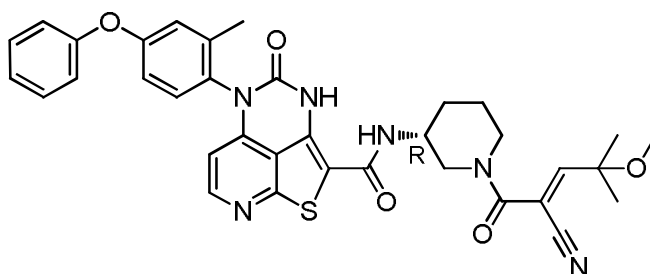
[001511] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 104, usando ácido (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico (Intermediário 10) e (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{32}N_6O_4S$, 596,7; m/z encontrada, 597,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 1H), 6,12-6,06 (m, 1H), 4,57-3,89 (m, 3H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).

Exemplo 39: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metil-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001512] O composto do título foi preparado como para o uso das etapas A-I no Exemplo 33, e usando iodociclo-hexano no lugar de 2-iodopropano na etapa 1 e (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₄S, 545,7; m/z encontrada, 546,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,73-6,55 (m, 1H), 6,37-6,26 (m, 1H), 6,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,85-5,71 (m, 1H), 4,73-4,58 (m, 1H), 4,47 -4,36 (m, 1H), 4,07-3,52 (m, 4H), 2,43-2,11 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,68 -1,41 (m, 6H).

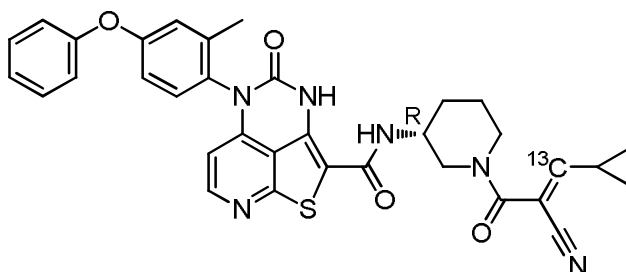
Exemplo 40: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001513] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-

tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 250 mg, 0,44 mmol), 2-metóxi-2-metilpropanal (225 mg, 2,2 mmols), EtOH (5 mL), e piperidina (75 mL). A mistura reacional foi agitada até a temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (80 mg, 28% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{34}N_6O_5S$, 650,7; m/z encontrada, 651,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,92-6,69 (m, 1H), 6,06 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,56-3,83 (m, 3H), 3,6-3,32 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 3H), 3,18-2,82 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 6H).

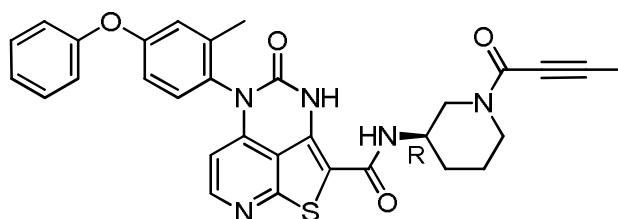
Exemplo 41: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3- ^{13}C -ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001514] Etapa A: ^{13}C -Ciclopropanocarbaldeído. Uma solução de ^{13}C -DMF (500 mg, 6,75 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado lentamente ao brometo de ciclopropano magnésio em THF (0,5 M, 14,8 mL, 7,42 mmols) e resfriada em banho de gelo sob N_2 durante um período de 5 minutos. A mistura foi colocada em temperatura ambiente e agitada durante uma hora. A mistura foi acidificada com HCl aquoso 3 M, extraída com Et_2O , seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo pálido, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[001515] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-¹³C-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-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 (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 200 mg, 0,35 mmol) e ¹³C-ciclopropanocarbaldeído (100 mg, 1,4 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionada piperidina (60 mg, 0,70 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (22 mg, 91% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀N₆O₄S, 619,7; m/z encontrada, 620,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 1H), 7,07-6,96 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,72-6,19 (m, 1H), 5,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,24-4,08 (m, 3H), 3,99-3,83 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,16-1,05 (m, 2H), 0,95-0,83 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 1H).

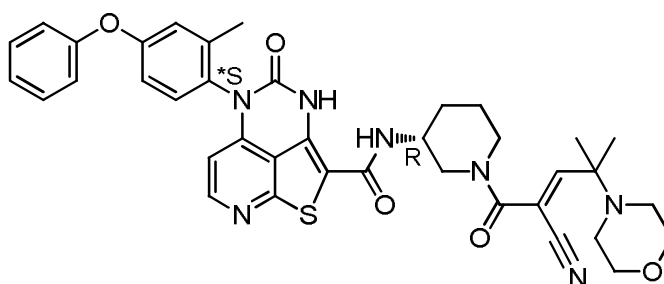
Exemplo 42: (R)-N-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001516] O composto do título foi preparado usando o Método no Exemplo 104, e usando ácido but-2-inoico no lugar do ácido 3-metilsulfonilpropanoico. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₇N₅O₄S, 565,6; m/z encontrada, 566,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆): δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H),

7,09-7,00 (m, 3H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,40-3,73 (m, 3H), 3,29-3,02 (m, 1H), 2,92-2,64 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99-1,91 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 1H).

Exemplo 43: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



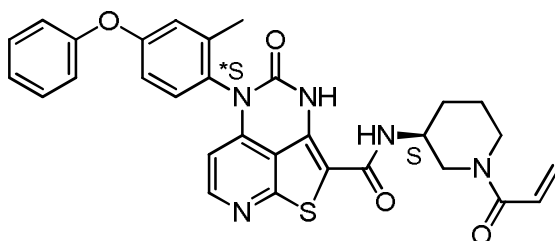
[001517] Etapa A: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

[001518] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao exemplo 104, usando ácido 2-cianoacético e (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98).

[001519] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um tubo vedado foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (50 mg, 0,09 mmol), 2-metil-2-morfolinopropanal (20 mg, 0,13 mmol), piperidina (9 mg, 0,1 mmol) e EtOH (3 mL). O tubo selado foi aquecido até 105°C de um dia para o outro, resfriado até a temperatura ambiente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (39 mg, 63% de rendimento) como

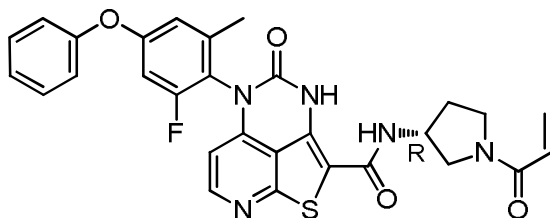
um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{38}H_{39}N_7O_5S$, 705,8; m/z encontrada, 706,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55-3,82 (m, 3H), 3,81-3,63 (m, 4H), 3,47-3,35 (m, 0,5H), 3,29-2,86 (m, 1,5H), 2,71-2,51 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,60 (m, 4H), 1,41-1,24 (m, 6H).

Exemplo 44: (S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



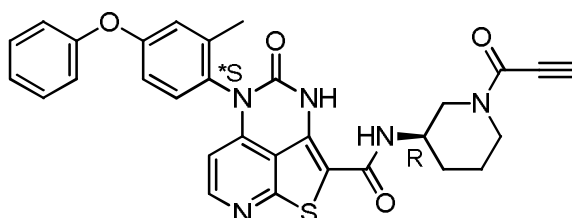
[001520] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero $^*S$) e usando (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,29 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 - 6,94 (m, 5H), 6,88 - 6,73 (m, 1H), 6,20 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,13 - 5,97 (m, 1H), 5,80 - 5,62 (m, 1H), 4,64 - 3,88 (m, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 4H), 1,99 - 1,47 (m, 3H).

Exemplo 45: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001521] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-6-metil-4-fenoxianilina (Intermediário 9) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}FN_5O_4S$, 557,6; m/z encontrada, 558,5 $^{+}$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,36-8,28 (br, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 7,34-7,10 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 6,75-6,55 (m, 1H), 6,42-6,25 (m, 1H), 6,17-6,04 (m, 1H), 5,86-5,70 (m, 1H), 4,77-4,57 (m, 1H), 4,18-3,51 (m, 4H), 2,48-1,94 (m, 5H).

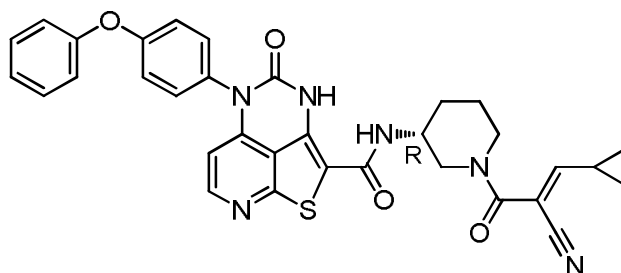
Exemplo 46: (R)-5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propioilolpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001522] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando ácido prop-2-inoico e (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-

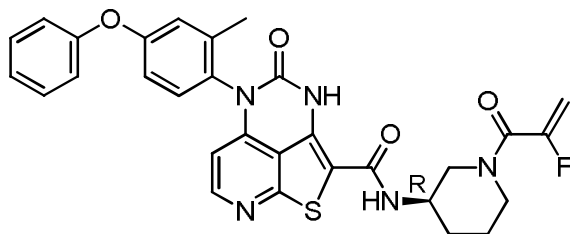
triazacenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{25}N_5O_4S$, 551,6; m/z encontrada, 552,4 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,40-8,26 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,33-4,13 (m, 1H), 4,05-3,77 (m, 2H), 3,38-3,19 (m, 1H), 3,06-2,85 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H).

Exemplo 47: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida.



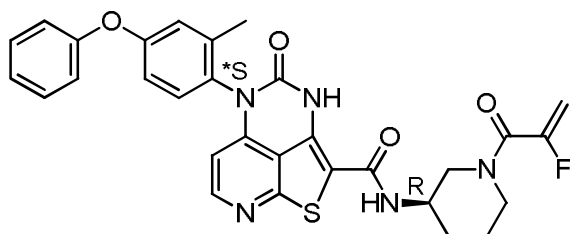
[001523] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) e (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,1 $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (dd, J = 5,7, 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 6,99 (m, 5H), 6,63 - 6,46 (m, 1H), 6,28 - 6,10 (m, 1H), 5,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,53 - 3,87 (m, 3H), 2,21 - 0,70 (m, 11H).

Exemplo 48: (R)-N-(1-(2-Fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001524] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando ácido 2-fluoroprop-2-enoico e (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$, 571,6; m/z encontrada, 572,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 5,28-5,06 (m, 2H), 4,51-3,84 (m, 3H), 3,25-2,85 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,77-1,53 (m, 2H).

Exemplo 49: (R)-N-(1-(2-Fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

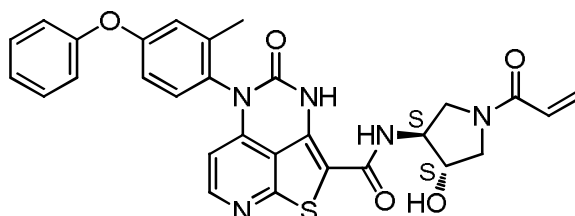


[001525] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 31 mg, 0,062 mmol), foram adicionados DMF (3 mL), ácido 2-fluoroacrílico (9 mg,

0,01 mmol), trietilamina (21 mg, 0,188 mmol) e HATU (47 mg, 0,124 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração, em seguida purificado por cromatografia em sílica gel para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro.

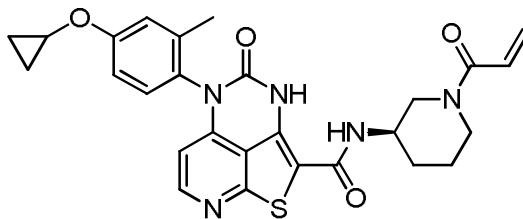
[001526] MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}FN_5O_4S$, 571,6; m/z encontrada, 572,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,30-5,10 (m, 2H), 4,63 – 3,77 (m, 3H), 3,29 – 2,75 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H).

Exemplo 50: N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001527] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_5S$, 555,6; m/z encontrada, 556,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,66-6,54 (m, 1H), 6,34-6,24 (m, 1H), 6,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,76 (dt, J = 10,5, 1,9, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,09-3,49 (m, 4H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 51: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



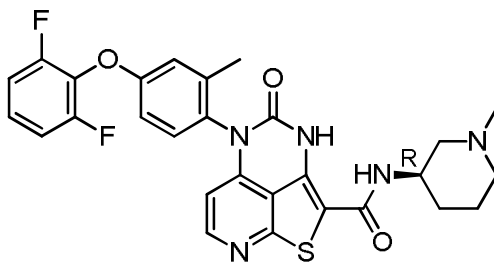
[001528] Etapa A:4-(Ciclopropóxi)-2-metil-1-nitrobenzeno. A um frasco reacional foram adicionados 3-metil-4-nitrofenol (3,1 g, 20 mmols), bromociclopropano (4,9 g, 40 mmols), KI (3,4 g, 20 mmols), carbonato de cério (6,6 g, 20 mmols) e NMP (20 mL), e foi aquecido a 170°C durante duas horas no micro-ondas. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (0,85 g, 22% de rendimento) como um líquido marrom.

[001529] Etapa B:4-(Ciclopropóxi)-2-metilanilina. Uma mistura de 4-(ciclopropóxi)-2-metil-1-nitrobenzeno (450 mg, 2,3 mmols) e Pd/C (24 mg, 0,23 mmol) em MeOH (15 mL) foi agitada durante 5 h sob H₂. A reação foi filtrada e o filtrato foi concentrado até a secura para produzir o composto do título (310 mg, 82% de rendimento) como um líquido marrom, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[001530] Etapa C:2-Cloro-4-[4-(ciclopropóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 4-(ciclopropóxi)-2-metilanilina (420 mg, 2,6 mmols), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (885 mg, 3,35 mmols), Pd(OAc)₂ (58 mg, 0,26 mmol), DPEPhos (280 mg, 0,51 mmol), carbonato de cério (1,7 g, 5,2 mmols) e dioxano (20 mL) e foi agitada a 110°C durante 15 h sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (530 mg, 69% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[001531] ETAPA D: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-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 maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-[4-(ciclopropóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila ao invés de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxi-anilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₇N₅O₄S, 517,6; m/z encontrada, 518,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,35-8,26 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,85-6,71 (m, 1H), 6,24-6,13 (m, 1H), 6,07-6,00 (m, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 4,61-3,87 (m, 3H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 2H), 0,76-0,67 (m, 2H).

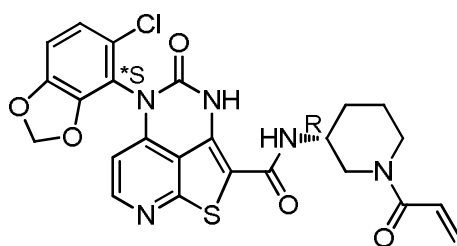
Exemplo 52: (R)-5-(4-(2,6-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001532] Etapa A: (R)-5-(4-(2,6-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, usando 2,6-difluorofenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) na etapa G.

[001533] Etapa B: (R)-5-(4-(2,6-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol) e DCM (5 mL) e foi tratado com formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O). À reação sob agitação foi adicionado NaBH(AcO)₃ (95 mg, 0,45 mmol) e a reação foi mantida à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (59 mg, 43% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S, 549,6; m/z encontrada, 550,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,33-8,25 (m, 1H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,48-7,29 (m, 4H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H).

Exemplo 53: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

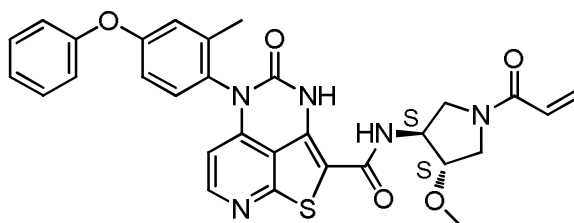


[001534] Etapa A: 2-Cloro-4-[(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)amino]piridina-3-carbonitrila. Uma mistura de 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila (1,6 g, 9,3 mmols), 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-amina (1,6 g, 9,3 mmols), DPEPhos (1,0 g, 1,9 mmol), Pd(AcO)₂ (0,21 g, 0,93 mmol), e K₃PO₄ (5,0 g, 23 mmols) em dioxano (80 mL) foi aquecida sob refluxo sob N₂ de um

dia para o outro. A reação foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (2,2 g, 77% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001535] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(5-cloro-benzo[d]dioxol-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 maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F para obter o atropisômero ^{*}S), e usando 2-cloro-4-[(5-cloro-1,3-benzodioxol-4-il)amino]piridina-3-carbonitrila no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀ClN₅O₅S, 526,0; m/z encontrada, 526,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,70 (m, 1H), 6,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 6,11-6,07 (m, 2H), 5,78-5,65 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 0,5H), 4,31-4,23 (m, 0,5H), 4,20-4,12 (m, 0,5H), 4,05-3,87 (m, 1,5H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

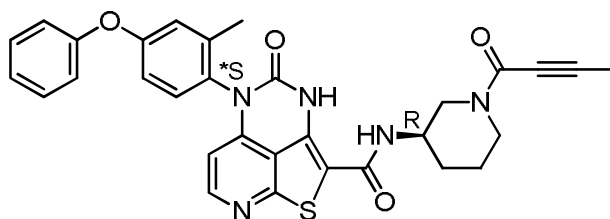
Exemplo 54: N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001536] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3S,4S)-3-amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,33 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13(m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,02-6,94(m, 1H), 6,68-6,53 (m, 1H), 6,37-6,23 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,83-5,71 (m, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,08 -3,77 (m, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,52-3,45 (m, 3H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 55: (R)-N-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



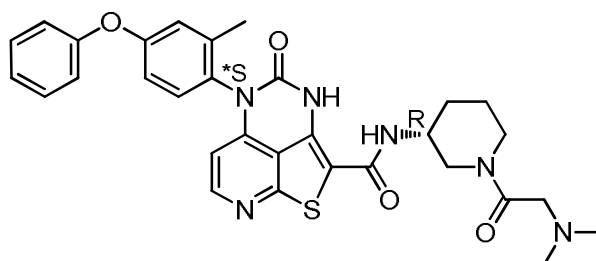
[001537] Etapa A:(R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), e usando (3S,4S)-3-amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001538] Etapa B:(R)-N-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 25 mg, 0,050 mmol), ácido but-2-inoico (25 mg, 0,30

mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol) e trietilamina (20 mg, 0,20 mmol) em DMF (2 mL) reagiu à temperatura ambiente durante duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (20 mL), extraída com DCM e seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₇N₅O₄S, 565,6; m/z encontrada, 566,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38-8,27 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,48-4,22 (m, 2H), 4,13-3,92 (m, 1H), 3,40-3,16 (m, 1H), 3,06-2,80 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 4H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H).

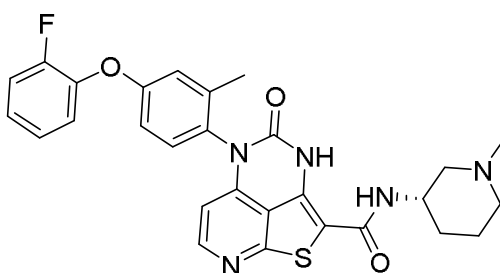
Exemplo 56: (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001539] Etapa A: N-[(3R)-1-[2-(Dimetilamino)acetil]-3-piperidil]carbamato de *tert*-butila. Uma solução de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de *tert*-butila (400 mg, 2 mmols), ácido 2-(dimetilamino)acético (226 mg, 2,19 mmols), HATU (0,91 mg, 2,4 mmols) e trietilamina (0,56 mL, 4,0 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e em seguida vertida em água. A mistura foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo.

[001540] Etapa B: (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-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 maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]-2-(dimetilamino)etanona (Intermediário 43) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26-3,74 (m, 3H), 3,61-3,40 (m, 2H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,93-1,70 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 1H).

Exemplo 57: (R)-5-(4-(2-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



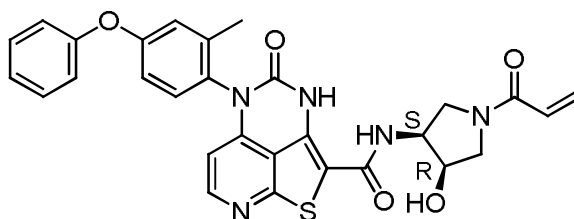
[001541] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de ácido 5-(4-(2-fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (218 mg, 0,501 mmol), (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,5 mmol) e HATU (380 mg, 1,0 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. Água foi adicionada e o precipitado que se formou foi

filtrado para produzir um sólido amarelo pálido. O sólido foi dissolvido em MeOH (4 mL) e HCl (4 mL), e a mistura resultante foi aquecida a 50°C durante 30 min. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (200 mg, 72% de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado na etapa reacional seguinte sem purificação adicional.

[001542] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (110 mg, 0,21 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (135 mg, 0,640 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (67 mg, 54% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₃S, 531,6; m/z encontrada, 532,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,54 (s, 1H), 8,33-8,21 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,31-7,18 (m, 4H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 4,32-4,19 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 5H), 2,15-2,06 (m, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H).

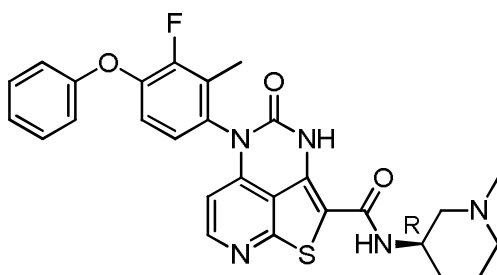
Exemplo 58: N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001543] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

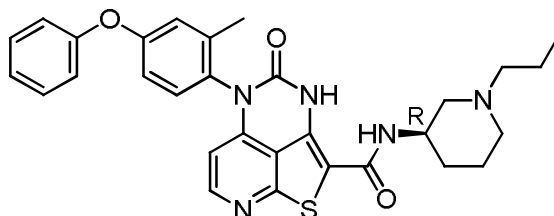
Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 24) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,67-6,51 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,80-5,68 (m, 1H), 4,65-4,52 (m, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,06-3,85 (m, 1H), 3,73-3,49 (m, 3H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 59: (*R*)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



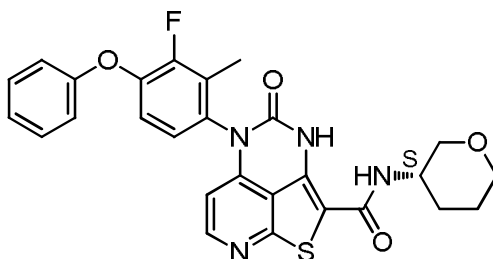
[001544] A uma mistura de (*R*)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 18) (50 mg, 0,1 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso em H₂O) em MeOH (6 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (62 mg, 0,29 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (36 mg, 64% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₃S, 531,6; *m/z* encontrada, 532,0⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,39-8,29 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 5H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H).

Exemplo 60: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

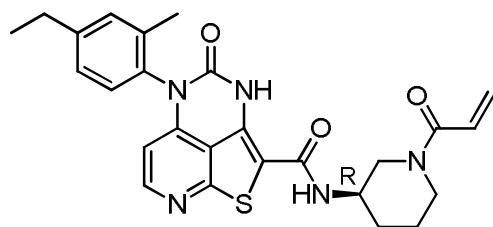


[001545] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado propanal (0,045 mL, 0,6 mmol). Ele foi agitado à temperatura ambiente durante 10 min, em seguida, NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0,90 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH foi ajustado até pH > 7 com NaOH aquoso 2 M e concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (75 mg, 46% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 3H), 6,97-6,86 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 5H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 3H), 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Exemplo 61: (S)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001546] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-3-metil-4-nitro-1-fenoxibenzeno (Intermediário 18, etapa B) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa B, e usando (3S)-tetra-hidropiran-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$, 518,6; m/z encontrada, 519,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42-7,27(m, 2H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,14-6,98 (m, 4H), 6,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,67-1,49 (m, 3H). Exemplo 62: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



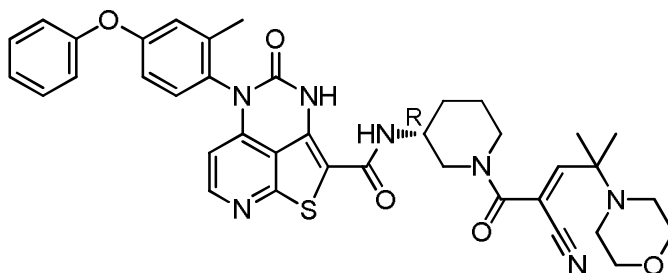
[001547] Etapa A:4-Etil-2-metilanilina. A uma mistura de 4-bromo-2-metilanilina (1,86 g, 10 mmols), Cs_2CO_3 (10 g, 30 mmols), e $Pd(dppf)Cl_2$ (146 mg, 0,200 mmol) em um tubo de Schlenk sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado THF seco (30 mL). À suspensão agitada foi adicionado

trialquilborano (3,0 mL, 1 M em THF, 3,0 mmols) em uma porção, e a mistura foi submetida a refluxo durante 5 horas. A reação foi resfriada até 0°C e arrefecida bruscamente pela adição de solução aquosa de NaOH a 10% e H₂O₂ aquoso a 30%. Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de FeSO₄ e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (1,1 g, 83% de rendimento) como um sólido branco.

[001548] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O

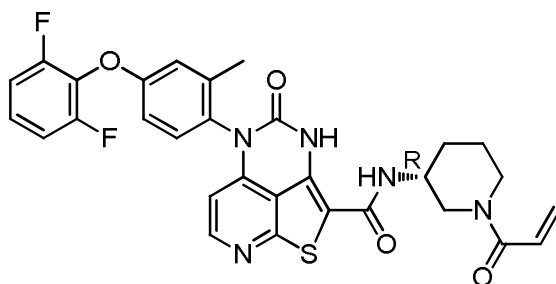
composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-etil-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₃S, 489,6; m/z encontrada, 490,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,23 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,36-7,14 (m, 3H), 6,89-6,64 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,52-4,14 (m, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,15-2,88 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 3H), d 2,80-2,60 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Exemplo 63: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



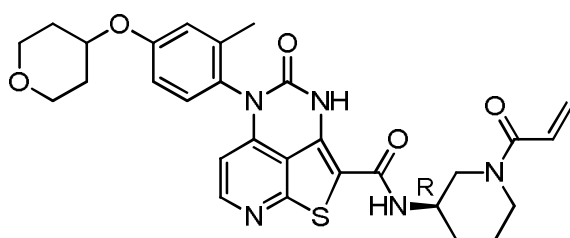
[001549] A um tubo vedado foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 150 mg, 0,27 mmol), 2-metil-2-morfolinopropanal (65 mg, 0,41 mmol), piperidina (30 mg, 0,35 mmol) e EtOH (3 mL) e foi aquecido a 105°C de um dia para o outro, resfriado até a temperatura ambiente, concentrado até a secura, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (37 mg, 96% de rendimento) com um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₈H₃₉N₇O₅S, 705,8; m/z encontrada, 706,3+. RMN ¹ (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,08-6,02 m, 1H), 4,52-3,87 (m, 3H), 3,80-3,61 (m, 4H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,25-2,85 (m, 1H), 2,74-2,51 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 3H), 2,08-1,57 (m, 4H), 1,36-1,26 (m, 6H).

Exemplo 64: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001550] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2,6-difluorofenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$, 589,6; m/z encontrada, 590,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,85-6,70 (m, 1H), 6,27-6,12 (m, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 5,78-5,64 (m, 1H), 4,61-3,84 (m, 3H), 3,24-3,07 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,94-1,48 (m, 3H).

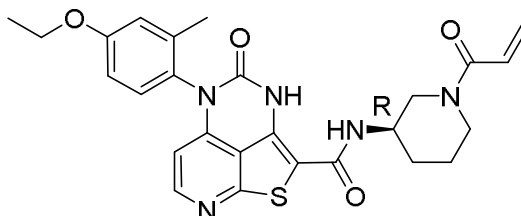
Exemplo 65: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-pi-ran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001551] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-(2-metil-4-tetra-

hidopiran-4-ilo-xianilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 31) no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₅S, 561,7; *m/z* encontrada, 562,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 5,74-5,69 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,33-4,11 (m, 1H), 4,07-3,85 (m, 4H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 3H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H).

Exemplo 66: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

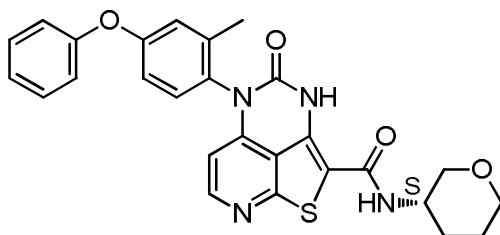


[001552] Etapa A:4-Etóxi-2-metil-1-nitrobenzeno. A uma mistura de 3-metil-4-nitrofenol (5,0 g, 33 mmols) e K₂CO₃ (13,6 g, 98,6 mmols) em DMF (25 mL) foi adicionado bromoetano (8,9 g, 82 mmols) e a reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura reacional e um sólido amarelo precipitou. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para produzir o composto do título (4,5 g, 76% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001553] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas

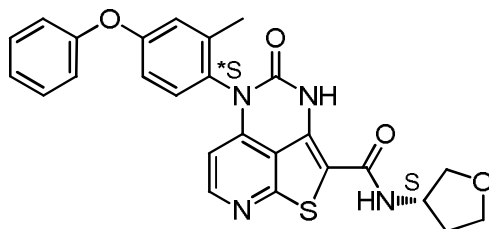
B-I no Exemplo 1, usando 4-etóxi-2-metil-1-nitrobenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₄S, 505,6; m/z encontrada, 506,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,22 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,87- 6,70 (m, 1H), 6,26-6,12 (m, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 4,57-3,89 (m, 5H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,78-1,49 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 3H).

Exemplo 67: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



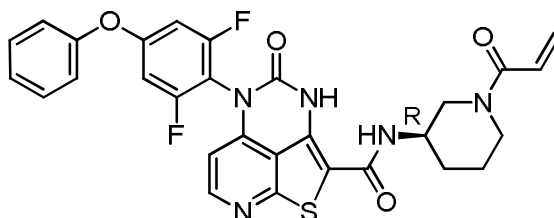
[001554] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando (3*S*)-tetra-hidropiran-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,23 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 7,03-6,90 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,00-3,84 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,78-1,50 (m, 3H).

Exemplo 68: (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001555] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando (3S)-tetra-hidrofuran-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₄O₄S, 486,5; m/z encontrada, 487,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,40-8,27(m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,13 – 7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,08 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,06 – 3,90 (m, 2H), 3,88-3,65 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H).

Exemplo 69: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

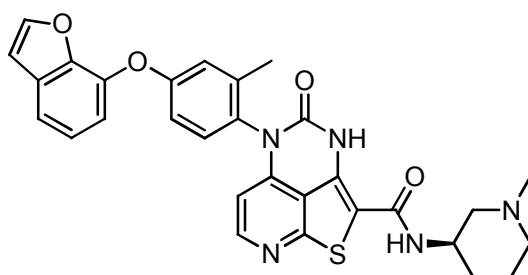


[001556] Etapa A:1,3-Difluoro-2-nitro-5-fenoxibenzeno. 3,5-Difluoro-4-nitrofenol (Intermediário 26) (493 mg, 2,82 mmols) foi dissolvido em CH₃CN (45 mL, 860 mmols) e trifluorometanossulfonato de (2-trimetilsililfenila) (1,0 mL, 4,2 mmols) foi adicionado, seguido de fluoreto de

césio (1,28 g, 8,45 mmols). A reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro sob argônio. A reação foi lavada com solução aquosa de NaCl saturada (50 mL) e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados até a secura. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (450,7 mg, 63,70% de rendimento) como um óleo amarelo.

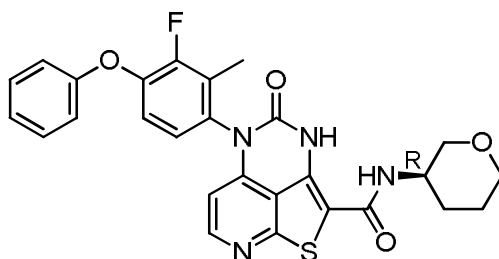
[001557] Etapa B: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, usando 1,3-difluoro-2-nitro-5-fenoxibenzeno no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa B e (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₃F₂N₅O₄S, 575,6; m/z encontrada, 576,3⁺. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 7,28 – 7,31 (m, 1H), 7,12 – 7,16 (m, 2H), 6,69 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 16,67, 10,61 Hz, 1H), 6,25 – 6,51 (m, 1H), 6,16 – 6,24 (m, 1H), 5,70 – 5,82 (m, 1H), 5,38 – 5,52 (m, 1H), 3,87 – 4,22 (m, 2H), 3,27 – 3,77 (m, 3H), 1,87 – 2,13 (m, 2H), 1,62 – 1,85 (m, 2H).

Exemplo 70: (R)-5-(4-(Benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



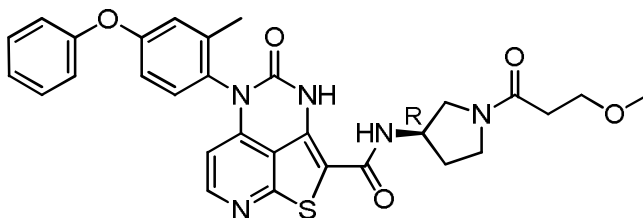
[001558] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando benzofuran-7-ol (Intermediário 8) no lugar de fenol na etapa A, e usando (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,41 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,98- 6,93 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,91-2,68 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H).

Exemplo 71: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



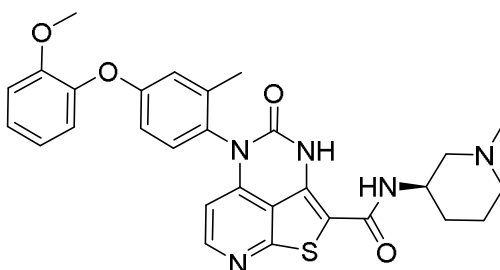
[001559] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-3-metil-4-nitro-1-fenoxibenzeno (Intermediário 18, etapa B) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa B, e usando (3*R*)-tetra-hidropiran-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃FN₄O₄S, 518,6; m/z encontrada, 519⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD(δ 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,13-6,96 (m, 4H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 3H).

Exemplo 72: (R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001560] O composto do título foi preparado usando o Método no Exemplo 104, e usando ácido 3-metoxipropanoico no lugar do ácido 3-metilsulfonilpropanoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_5S$, 571,6; m/z encontrada, 572,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, $J = 5,6$, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 3H), 3,56-3,38 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,35-2,17 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 4H).

Exemplo 73: (R)-5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

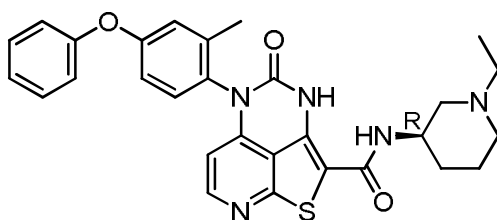


[001561] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 67, 200 mg, 0,45 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionada uma gota de DMF e, em seguida, cloreto de oxalila (284 mg, 2,24 mmols). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, concentrada até

a secura e diluída em DCM. Trietilamina (226 mg, 2,24 mmol) e (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (107 mg, 0,536 mmol) foram adicionados, agitados à temperatura ambiente durante uma hora, concentrados até à secura, e purificados por cromatografia em coluna flash até formar um sólido amarelo. O sólido foi diluído em MeOH, HCl concentrado foi adicionado e a solução foi concentrada até à secura para produzir o composto do título (150 mg, 59% de rendimento) como um sólido amarelo.

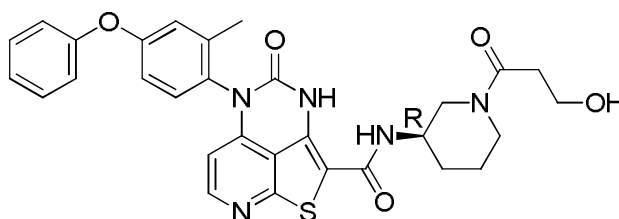
[001562] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma mistura de (R)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (98 mg, 0,17 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso em H₂O) em MeOH (15 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (110 mg, 0,52 mmol), em seguida, agitada à temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (52 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₄S, 543,6; m/z encontrada, 544,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 6,82-6,68 (m, 1H), 5,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,42-3,90 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11-1,95 (m, 5H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 1H).

Exemplo 74: (R)-N-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001563] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado acetaldeído (99 mg, 2,3 mmols). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 min, NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0,90 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e o pH foi ajustado até pH >7 com solução de NaOH aquoso 2 M. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (44 mg, 27% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,2+. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-d₆ e CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,08-7,98 (m, 3H), 6,95-6,83 (m, 1H), 5,91 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 5H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

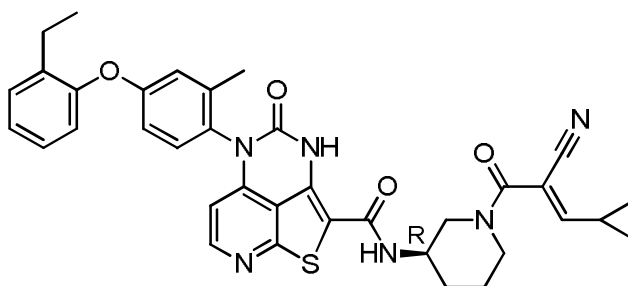
Exemplo 75: (*R*)-*N*-(1-(3-Hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001564] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 120 mg, 0,22 mmol), ácido 3-hidroxiopropanoico (40 mg, 0,45 mmol), HATU (110 mg, 0,29 mmol) e di-isopropiletilamina (58 mg, 0,45 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante

duas horas. A reação foi purificada por HPLC para produzir o composto do título (58 mg, 44% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_5S$, 571,6; m/z encontrada, 572,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,34-8,25 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 4,54-4,03 (m, 2H), 3,98-3,78 (m, 3H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,88-2,46 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 1H).

Exemplo 76: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



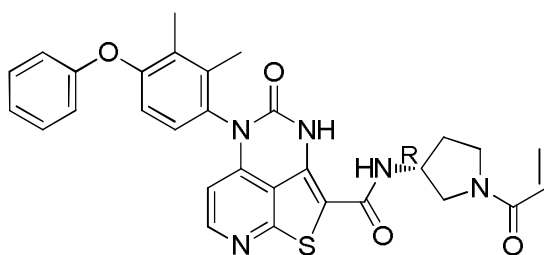
[001565] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-etilfenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001566] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma mistura de (R)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (70 mg, 0,13 mmol) e trietilamina

(28 mg, 0,28 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (36 mg, 0,26 mmol) e HATU (100 mg, 0,27 mmol) e reagiu à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para obter o composto do título (60 mg, 97% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₄N₆O₄S, 646,8; m/z encontrada, 647,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37-8,29 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,57-6,47 (m, 1H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,33-4,06 (m, 1H), 4,15-3,93 (m, 2H), 3,28-2,98 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,84-1,56 (m, 2H), 1,27-1,56 (m, 5H), 1,07-1,78 (m, 2H).

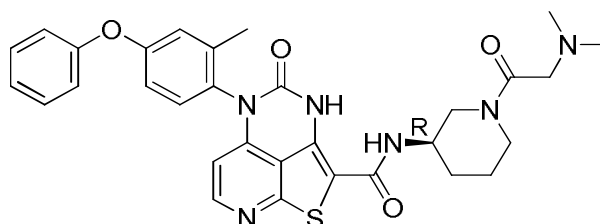
Exemplo 77: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2,3-dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001567] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 1-fluoro-2,3-dimetil-4-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) δ 8,26-8,11 (br, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H),

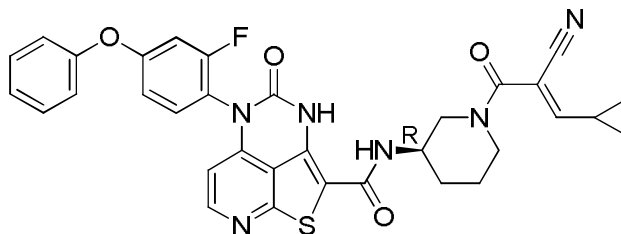
6,95-6,88 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,60-6,47 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 5,94-5,79 (m, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 4,55-4,44 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 1H).

Exemplo 78: (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001568] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 120 mg, 0,22 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado ácido 2-(dimetilamino)acético (47 mg, 0,34 mmol), HATU (102 mg, 0,268 mmol) e trietilamina (0,128 mL, 0,896 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (36 mg, 26% 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+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,26 (d, $J = 5,5$, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 4,9$, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,79-3,59 (m, 1H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,23-3,06 (m, 2H), 2,52-2,31 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,74-1,49 (m, 2H).

Exemplo 79: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



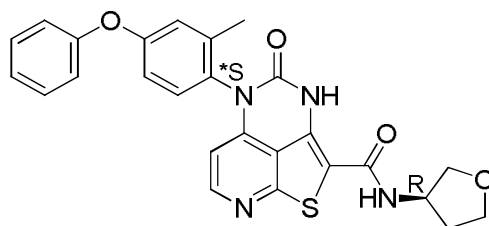
[001569] Etapa A:2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A uma mistura de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,0 g, 13 mmols), ácido fenilborônico (2,33 g, 19,1 mmols), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4,6 g, 25 mmols) e trietilamina (6,4 g, 64 mmols) em DCM (60 mL) foram adicionadas peneiras moleculares (pó em 4A <50 μm , 2 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro, filtrada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (2,7 g, 91% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001570] Etapa B:(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001571] Etapa C:(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (61 mg, 45 mmols), HATU (2,27 g, 5,96 mmols) e trieti-

lamina (150 mg, 1,5 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, e em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (124 mg, 67% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{27}FN_6O_4S$, 622,7; m/z encontrada, 623,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,66-6,47 (m, 1H), 6,15 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,99-3,72 (m, 2H), 3,10-2,68 (m, 2H), 2,00-1,71 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,56-1,37 (m, 1H), 1,18-1,05 (m, 2H), 1,02-0,68 (m, 2H).

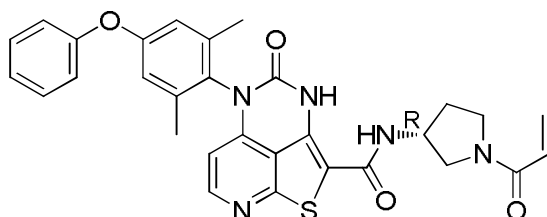
Exemplo 80: (R)-5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001572] Uma solução 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 16) (30 mg, 0,072 mmol), HATU (55 mg, 0,15 mmol) e trietilamina (22 mg, 0,22 mmol) em DMF anidro (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Após 10 min, (3*R*)-tetra-hidrofuran-3-amina (10 mg, 0,12 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante duas horas. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (27 mg, 99% de rendimento) como um sólido ligeiramente amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,5; m/z encontrada, 487,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H),

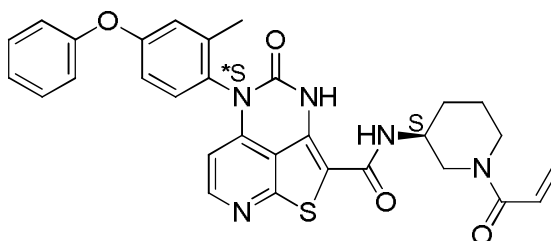
4,65 – 4,53 (m, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H).

Exemplo 81: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001573] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, usando 5-fluoro-1,3-dimetil-2-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,36-8,27 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 6,61-6,48 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 5,69-5,61 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,63-3,45 (m, 2H), 2,27-2,02 (m, 2H), 2,01 (s, 6H).

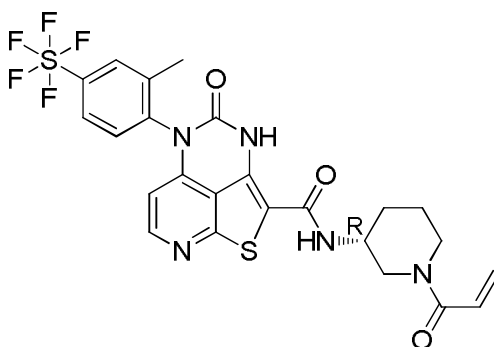
Exemplo 82: (S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida



[001574] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

Método 1, etapas A-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) e usando (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,22 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,87-6,72 (m, 1H), 6,29-6,14 (m, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 4,53-3,95 (m, 3H), 3,28-3,10 (m, 1H), 3,04-2,84 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H).

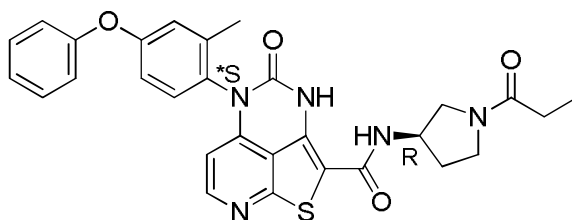
Exemplo 83: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001575] Etapa A: 2-Metil-4-(pentafluorossulfanil)anilina. A uma solução agitada de 2-metil-4-(pentafluorossulfanil)nitrobenzeno (1,5 g, 5,7 mmols) em etanol (50 mL) foi adicionado ferro em pó (1,28 g, 22,8 mmols), seguido pela lenta adição de HCl concentrado (2,5 mL) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e a reação foi bruscamente arrefecida vertendo-a em água gelada e neutralizada com carbonato de sódio. A reação foi extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secar para produzir o composto do título (1,13 g, 85% de rendimento) como um óleo amarelo.

[001576] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2-metil-4-(pentafluorossulfanil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{22}F_5N_5O_3S_2$, 587,6; m/z encontrada, 588,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,36-8,28 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 4,59-3,89 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

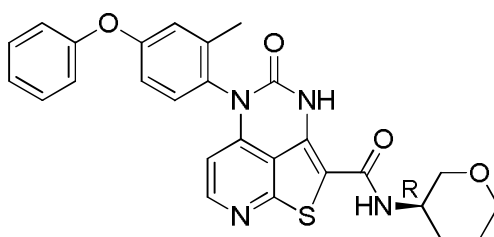
Exemplo 84: (R)-5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001577] A uma solução de (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36, 60 mg, 0,12 mmol), DCM (2 mL) e trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) foi adicionado propanoato de propanoíla (39 mg, 0,3 mmol) em DCM (2 mL) por gotejamento e ela foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura reacional foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2), e em seguida, por CCF preparativa para produzir o composto do

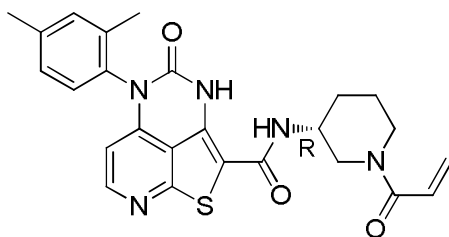
título (27 mg, 42%) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,2+. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,45 (s, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 5,76-5,63 (m, 1H), 4,73-4,59 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,74-3,35 (m, 3H), 2,41-2,20 (m, 3H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,09-1,86 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 3H).

Exemplo 85: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de (R)-tetra-hidro-2H-piran-3-ila.



[001578] 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 27, 150 mg, 0,36 mmol) em DCM (60 mL) foi gotejado DMF, e em seguida cloreto de oxalila (230 mg, 1,8 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, concentrada até a secar e diluída em DCM. Em seguida, trietilamina (180 mg, 1,8 mmol) e (3R)-tetra-hiropiran-3-amina (54 mg, 0,54 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (115 mg, 64,1% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 3H).

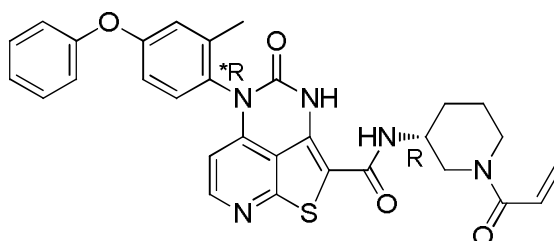
Exemplo 86: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001579] Etapa A:Ácido 5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, e usando 2,4-dimetilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C.

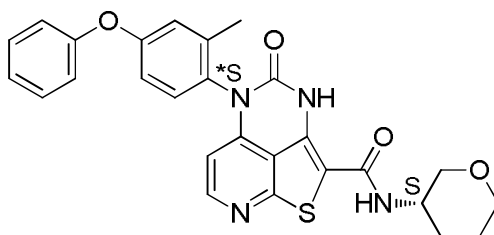
[001580] Etapa B:(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido 5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) e 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15, 300 mg, 1,9 mmol) em DMF anidro foram adicionados HATU (570 mg, 1,5 mmol) e di-isopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmols) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativo para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₅N₅O₃S, 475,6; m/z encontrada, 476,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,31-10,12 (m, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,14-8,00 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,85-6,69 (m, 1H), 6,14-6,02 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,71-5,62 (m, 1H), 4,51-4,14 (m, 1H), 4,07-3,91 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,13-2,91 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,50-1,32 (m, 1H).

Exemplo 87: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001581] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R), e usando (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,87-6,70 (m, 1H), 6,25-6,13 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 4,57-3,89 (m, 3H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,99-2,80 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,65-1,52 (m 1H).

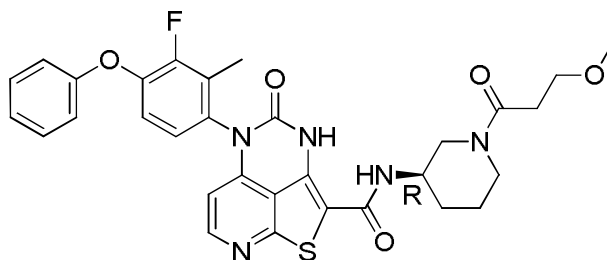
Exemplo 88: (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001582] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução

quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), e usando (S)-tetra-hiro-2H-piran-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,95-6,86 (m, 1H), 5,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 3H).

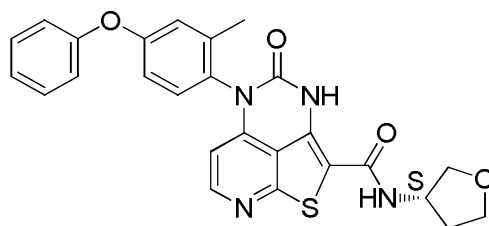
Exemplo 89: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropoilo)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001583] Uma solução de (R)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 18) (80 mg, 0,16 mmol), ácido 3-metoxipropoico (32 mg, 0,31 mmol), trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) e HATU (118 mg, 0,310 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Água foi adicionada e o precipitado foi filtrado para produzir um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (73 mg, 77% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀FN₅O₅S, 603,7; m/z encontrada, 604,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,39-8,26 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,16-6,07 (m, 1H), 4,53-4,29 (m, 1H), 4,13-3,85 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,17-2,98 (m, 1H),

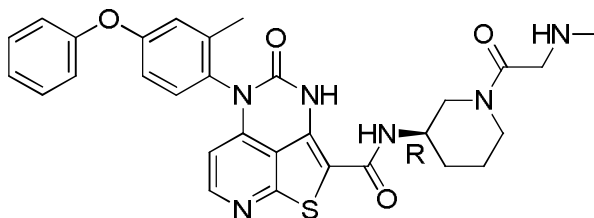
2,86-2,63 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,1,73-1,46 (m, 2H).

Exemplo 90: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001584] 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 27, 100 mg, 0,24 mmol) em DCM (25 mL) foi gotejado DMF, e em seguida cloreto de oxalila (150 mg, 1,2 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, concentrada até a secura e diluída novamente em DCM. Em seguida, trietilamina (120 mg, 1,2 mmol) e (3S)-tetra-hidrofuran-3-amina (31 mg, 0,36 mmol) foram adicionados e agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (60 mg, 51% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₄O₄S, 486,5; m/z encontrada, 487,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,25 (s, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 5,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H).

Exemplo 91: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

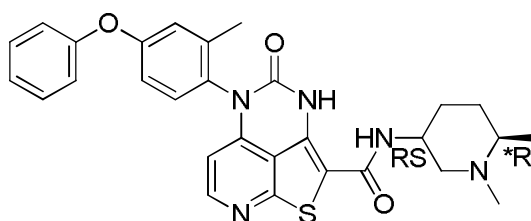


[001585] Etapa A: Metil(2-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,40 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]acético (Intermediário 21, 114 mg, 0,603 mmol), HATU (230 mg, 0,60 mmol) e trietilamina (0,23 mL, 1,6 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (198 mg, 73,0% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001586] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados metil(2-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila (198 mg, 0,300 mmol) e HCl em MeOH (3 M, 3 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por 4 h, e em seguida, o pH foi ajustado até pH > 7 com NaOH aquoso 2 M. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (95 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S,

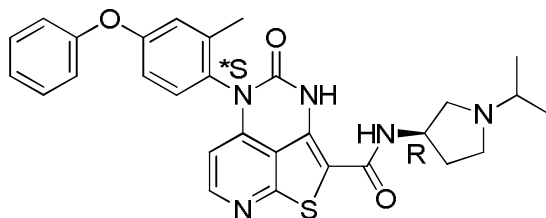
570,7; m/z encontrada, 571,2+. RMN ^1H (400 MHz, uma solução de mistura de $\text{DMSO}-d_6$ e CD_3OD) (δ 8,02-7,98 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,92-6,84 (m, 1H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,72-3,52 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,81-1,59 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 1H).

Exemplo 92: *N*-(1,6-Dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



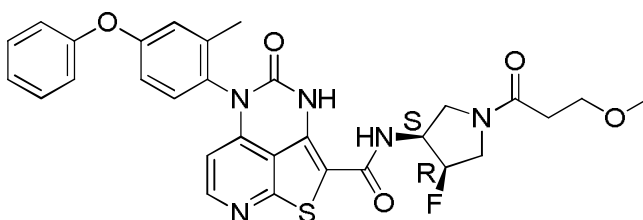
[001587] Uma mistura de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-((6*R*)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 173, 150 mg, 0,29 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (123 mg, 0,580 mmol) e formaldeído (1 mL, 37% em peso em H_2O) em DCM (5 mL) reagiu a 80°C durante duas horas. A mistura reacional foi concentrada até a secura, adicionou-se solução aquosa de NaHCO_3 saturada, ela foi extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, foi filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo. 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+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,42 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 3H).

Exemplo 93: (R)-N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001588] Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36, 60 mg, 0,12 mmol) dissolvida em acetona foi agitada durante 10 min, em seguida NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,5 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada durante duas horas. Em seguida, NaOH (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (11 mg, 17%). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,2+. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,09-1,00 (m, 6H).

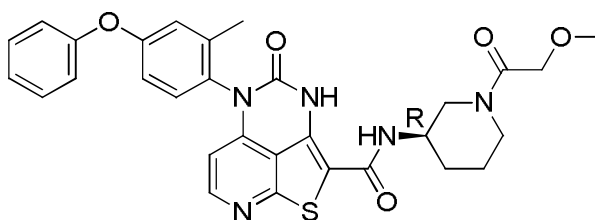
Exemplo 94: N-((3S,4R)-4-Fluoro-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001589] Etapa A: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-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 maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

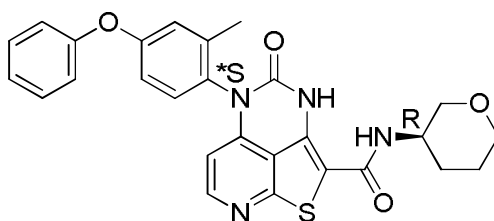
[001590] Etapa B: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Fluoro-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de *N*-((3*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (33 mg, 0,32 mmol), trietilamina (32 mg, 0,32 mmol) e HATU (120 mg, 0,32 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração e purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (75 mg, 78% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈FN₅O₅S, 589,6; *m/z* encontrada, 590,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,36-5,14 (m, 1H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,07-3,45 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 95: (*R*)-*N*-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001591] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 120 mg, 0,22 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados ácido 2-metoxiacético (0,026 mL, 0,34 mmol), HATU (100 mg, 0,27 mmol) e DMF (2 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (83 mg, 63%). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₅S, 571,6; *m/z* encontrada, 572,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,3, 1H), 4,29-4,09 (m, 3H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 2H).

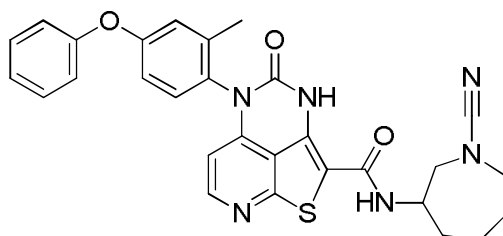
Exemplo 96: (*R*)-5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(tetra-hiro-2 *H*-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001592] Uma solução 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 16) (30 mg, 0,07 mmol), HBTU (55 mg, 0,15 mmol) e trietilamina (22 mg, 0,22 mmol) em DMF anidro (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Após 10 min, (3*R*)-tetra-hiropiran-3-amina (11 mg, 0,11 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante duas horas à temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido leve-

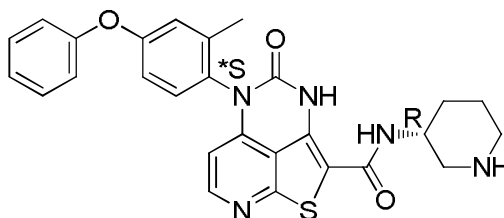
mente amarelo (25 mg, 69% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 3H), 6,96-6,86 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,85 – 3,69 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,74 – 1,53 (m, 3H).

Exemplo 97: N-(1-Cianoazepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



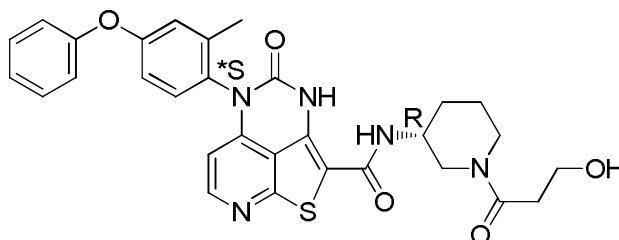
[001593] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 3-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando bromocianida no lugar de cloreto de prop-2-enoila na etapa I. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrada, 539,6⁺. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$ e CD_3OD) (δ 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 1H).

Exemplo 98: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001594] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 5,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,19-4,06 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H).

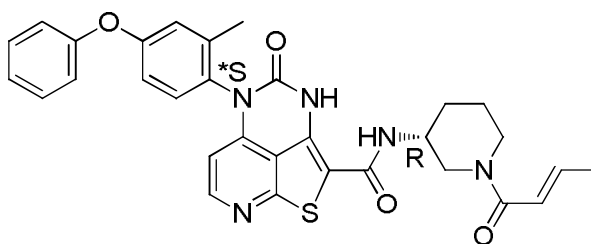
Exemplo 99: (R)-N-(1-(3-Hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001595] Uma solução contendo (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 39 mg, 0,073 mmol), ácido 3-hidroxiropa-

noico (13 mg, 0,14 mmol), HATU (36 mg, 0,095 mmol) e di-isopropiletilamina (24 mg, 0,18 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (15 mg, 36% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_5S$, 571,6; m/z encontrada, 572,4 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,36-8,30 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,51-3,90 (m, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,64-1,45 (m, 1H).

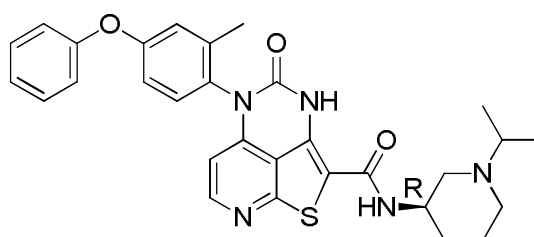
Exemplo 100: (R,E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001596] Uma solução de (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 45 mg, 0,090 mmol), ácido (E)-but-2-enoico (15,5 mg, 0,18 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol) e trietilamina (18 mg, 0,18 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (51 mg, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 568,4 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,21 (br, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,22-8,02 (br, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,55-6,35 (m,

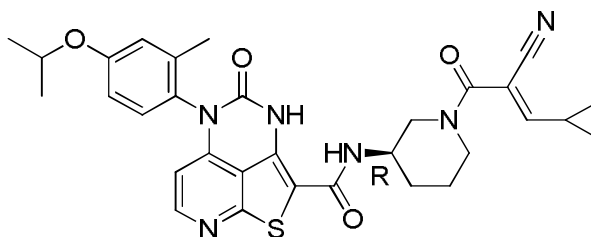
1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 4,49-4,04 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 3H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,47-1,37 (s, 1H).

Exemplo 101: (R)-N-(1-Isopropilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001597] Uma mistura de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) em acetona (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, em seguida NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0,90 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e ajustada até pH > 7 com NaOH aquoso 2 M. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (52 mg, 32% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ e CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 4,7, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 3H), 6,96-6,85 (m, 1H), 5,91 (d, J = 4,7, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 2,98-2,71 (m, 3H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,01 (d, J = 5,7, 6H).

Exemplo 102: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

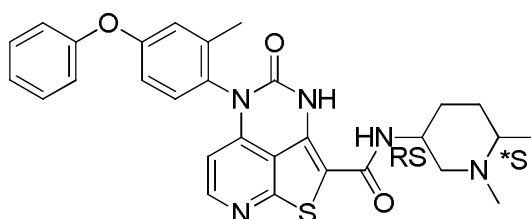


[001598] Etapa A:4-Isopropóxi-2-metil-1-nitrobenzeno. A uma mistura de 3-metil-4-nitrofenol (5,0 g, 33 mmols) e K_2CO_3 (9,0 g, 65 mmols) em DMF (20 mL) foi adicionado 2-iodopropano (8,3 g, 49 mmols) e a reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura para produzir a precipitado, em seguida filtrada, lavada com água, e seca para produzir o composto do título como um sólido amarelo (5,0 g, 78% de rendimento).

[001599] Etapa B:(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução agitada de (R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 70, 80 mg, 0,17 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (28 mg, 0,20 mmol), HATU (78 mg, 0,20 mmol) e di-isopropiletilamina (0,05 mL) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na_2SO_4 anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (37 mg, 37% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrada, 585,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,45-8,28 (m, 1H),

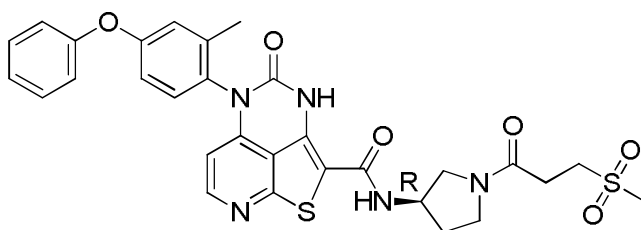
8,22-8,05 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 1H), 7,11-6,87 (m, 2H), 6,71-6,54 (m, 1H), 6,01-5,85 (m, 1H), 4,82-4,57 (m, 1H), 3,98-3,77 (m, 2H), 3,07-2,87 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,44 (m, 6H), 1,41-1,21 (m, 6H), 1,26-1,11 (m, 3H), 1,09-0,75 (m, 2H).

Exemplo 103: *N*-(1,6-Dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



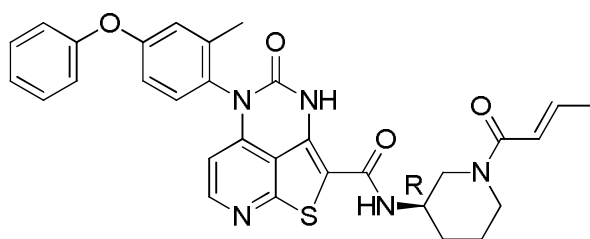
[001600] O composto do título foi preparado conforme descrito no Exemplo 92, e na etapa B o outro isômero foi isolado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,45 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 3H).

Exemplo 104: (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(3-(metilsulfonil)propionil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001601] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 100 mg, 0,21 mmol), ácido 3-metilsulfonilpropaico (35 mg, 0,23 mmol), HATU (160 mg, 0,42 mmol) e trietilamina (42 mg, 0,42 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, e em seguida, purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (41 mg, 32% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₆S₂, 619,7; *m/z* encontrada, 620,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,23 (s, 1H), 8,43- 8,23 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,02-6,90 (m, 1H), 5,97 (dd, *J* = 5,4, 2,4 Hz, 1H), 4,61-4,35 (m, 1H), 3,87-3,32 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 1H).

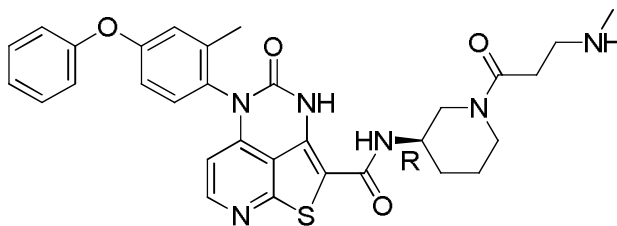
Exemplo 105: (*R,E*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001602] A uma mistura de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) e ácido (*E*)-but-2-enoico (52 mg, 0,60 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados HATU (230 mg, 0,60 mmol) e trietilamina (60 mg, 0,60 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (124 mg, 73,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada

para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 568,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,23 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (br, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,71-6,58 (m, 1H), 6,52-6,39 (m, 1H), 5,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,47-4,12 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,11-2,87 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,43-1,31 (m, 1H).

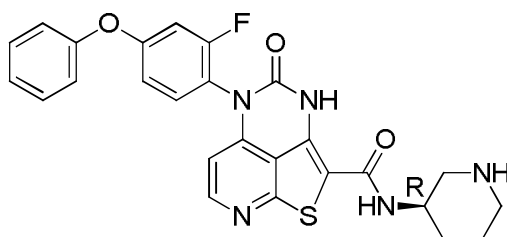
Exemplo 106: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilamino)propa-noil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001603] A uma suspensão agitada de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,40 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 3-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoico (165 mg, 0,812 mmol), HATU (230 mg, 0,61 mmol) e di-isopropiletilamina (105 mg, 0,812 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na_2SO_4 anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto intermediário como um sólido amarelo. O composto intermediário foi tratado com HCl concentrado (2 mL) em MeOH (15 mL) à temperatura ambiente durante cerca de duas horas. Após concentrar até a secura, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como

um sólido amarelo (150 mg, 59% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrada, 585,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,43 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,58-4,32 (m, 1H), 4,12 -3,72 (m, 2H), 3,27-2,78 (m, 6H), 2,74-2,67 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,93-1,49 (m, 3H).

Exemplo 107: (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

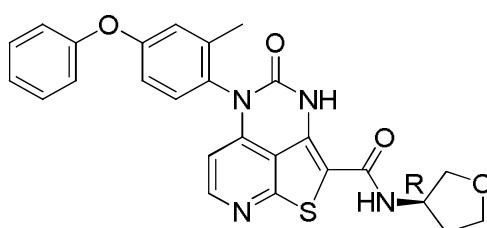


[001604] Etapa A: 2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A uma mistura de 2-fluoro-4-nitrofenol (2,0 g, 13 mmols), ácido fenilborônico (2,3 g, 19 mmols), $Cu(OAc)_2$ (4,6 g, 25 mmols) e trietilamina (6,4 g, 64 mmols) em DCM (60 mL) foram adicionadas peneiras moleculares (pó em 4A <50 μm , 2 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro, filtrada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia de coluna rápida em fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (2,7 g, 91% de rendimento).

[001605] Etapa B: (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H, no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}FN_5O_3S$, 503,5; m/z encontrada, 623,0⁺. RMN ^1H

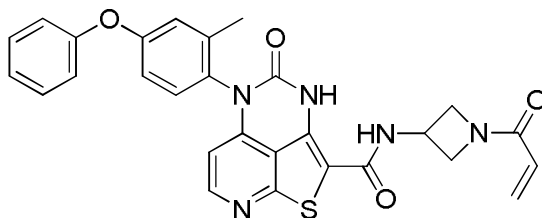
(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,42-8,34 (m, 1H), 8,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65-7,54 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,26-4,05 (m, 1H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,93-2,72 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,79-1,52 (m, 2H).

Exemplo 108: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



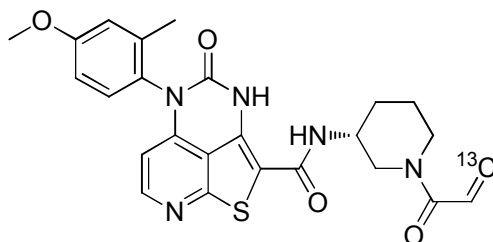
[001606] A uma solução de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, 150 mg, 0,36 mmol) em DCM (60 mL) foi gotejado DMF, e em seguida cloreto de oxalila (230 mg, 1,8 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, concentrada até a secura e diluída em DCM. A essa solução foi adicionada trietilamina (180 mg, 1,8 mmol) e (3R)-tetra-hidrofuran-3-amina (55 mg, 0,63 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (61 mg, 34% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,5; m/z encontrada, 487,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,27 (s, 1H), 8,39-8,25 (m, 2H), 7,55-7,32 (m, 3H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 3H), 7,04-6,91 (m, 1H), 5,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,55-4,37 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 1H).

Exemplo 109: N-(1-Aciloilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001607] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₃N₅O₄S, 525,6; m/z encontrada, 526,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,37-6,23 (m, 1H), 6,20-6,08 (m, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,71-5,60 (m, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 110: (R)-N-(1-¹³C-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



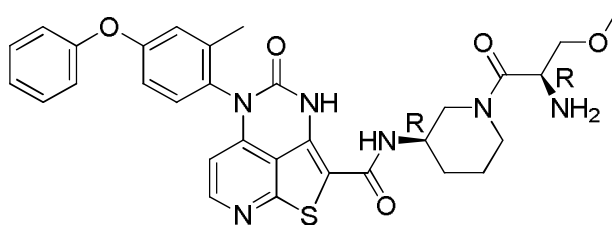
[001608] Etapa A: ¹³C-Ácido acrílico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido malônico (1,7 g, 16 mmols), ¹³C-formaldeído (0,50 g, 16 mmols, 37% em H₂O), e piridina seca (7 mL) e ele foi agitado sob refluxo durante duas horas. H₂SO₄ concentrado foi adicionado

por gotejamento para neutralizar a mistura reacional resfriada. A mistura foi diluída com H₂O, extraída com Et₂O, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo.

[001609] Etapa B: (R)-5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-metóxi-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001610] Etapa C: (R)-N-(1-¹³C-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de (R)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (500 mg, 1,1 mmol), ¹³C-ácido acrílico (154 mg, 2,11 mmols), EDCI (300 mg, 1,6 mmol), HOBt (210 mg, 1,6 mmol) e trietilamina (270 mg, 2,6 mmols) em DMF (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura reacional foi primeiramente purificada por HPLC, e em seguida por cromatografia em coluna flash, e finalmente por CCF para produzir o composto do título como um sólido rosa (8 mg, 1,5%). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₅N₅O₄S, 492,6; m/z encontrada, 493,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,27 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,86-6,73 (m, 1H), 6,45-5,47 (m, 3H), 4,54-3,91 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,24-3,09 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H).

Exemplo 111: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2-Amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

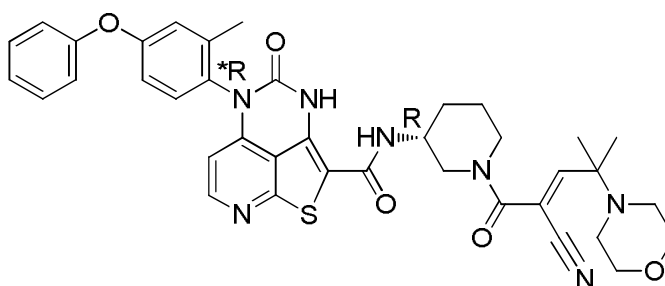


[001611] Etapa A:((*R*)-3-Metóxi-1-((*R*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butila. A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metóxi-propanoico (99 mg, 0,45 mmol), HATU (140 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (0,086 mL, 0,62 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (186 mg, 88% de rendimento).

[001612] Etapa B:*N*-((*R*)-1-((*R*)-2-Amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-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 ((*R*)-3-metóxi-1-((*R*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butila (186 mg, 0,265 mmol) e HCl/MeOH (2 M em MeOH, 4 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, em seguida o pH foi ajustado até pH > 7 com solução aquosa 2 M de NaOH. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (71 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₅S, 600,7; m/z

encontrada, 601,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30-8,15 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,04-5,89 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 3H), 3,41-3,33 (m, 2H), 3,18-2,76 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H).

Exemplo 112: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-($^*R$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

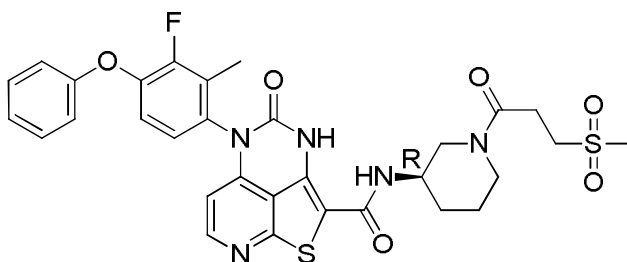


[001613] Etapa A: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-($^*R$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução agitada de (R)-5-($^*R$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 80 mg, 0,16 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 2-cianoacético (30 mg, 0,35 mmol), HATU (120 mg, 0,54 mmol) e di-isopropiletilamina (45 mg, 0,35 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada até a secar e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na_2SO_4 anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (68 mg, 75% de rendimento).

[001614] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-

enoil)piperidin-3-il)-5-(*R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um tubo reacional selado foram adicionados (*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(*R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (68 mg, 0,12 mmol), 2-metil-2-morfolinopropanal (28 g, 0,18 mmol), piperidina (15 mg, 0,18 mmol), e EtOH (2 mL). O tubo foi selado e aquecido até 105°C de um dia para o outro, resfriado até a temperatura ambiente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (39 mg, 46% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₈H₃₉N₇O₅S, 705,8; m/z encontrada, 706,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40-8,25 (m, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 4,64-3,96 (m, 3H), 3,81-3,60 (m, 4H), 3,24-2,83 (m, 2H), 2,69-2,51 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,52 (m, 4H), 1,34-1,26 (m, 6H).

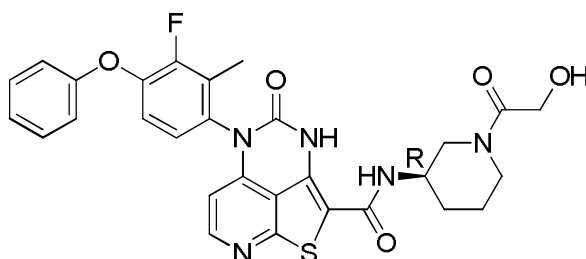
Exemplo 113: (*R*)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(3-(metilsulfonyl)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001615] Uma mistura de (*R*)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 18) (80 mg, 0,16 mmol), ácido 3-metilsulfonilpropanoico (47 mg, 0,31 mmol), trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) e HATU (118 mg, 0,31 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna

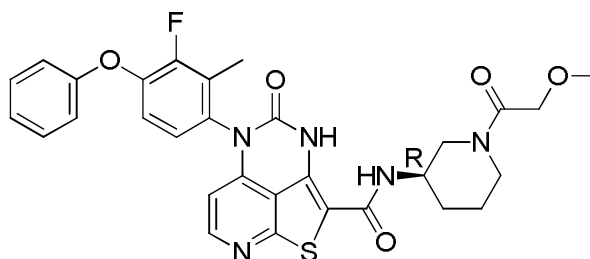
flash para produzir o composto do título como um sólido branco (70 mg, 68% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{30}FN_5O_6S_2$, 651,7; m/z encontrada, 652,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,39-8,29 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 3H), 6,16-6,08 (m, 1H), 4,44-4,14 (m, 1H), 4,10-3,79 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 2H).

Exemplo 114: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



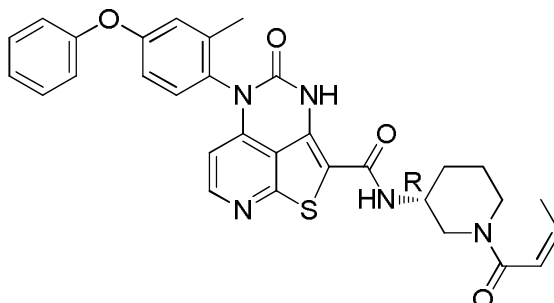
[001616] Uma solução de (R)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 18) (80 mg, 0,16 mmol), ácido 2-hidroxiacético (24 mg, 0,31 mmol), trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) e HATU (118 mg, 0,310 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, e em seguida água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (60 mg, 67% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}FN_5O_5S$, 575,6; m/z encontrada, 576,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,18-6,04 (m, 1H), 4,56-4,17 (m, 3H), 3,97-3,58 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,73-1,49 (m, 2H).

Exemplo 115: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001617] Uma mistura de (R)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 18) (80 mg, 0,16 mmol), ácido 2-metoxiacético (28 mg, 0,31 mmol), trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) e HATU (118 mg, 0,310 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (60 mg, 66% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$, 589,6; m/z encontrada, 590,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40-8,24 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,16-6,06 (m, 1H), 4,52-4,10 (m, 3H), 3,99-3,69 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,75-1,47 (m, 2H).

Exemplo 116: (R,Z)-N-(1-(But-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



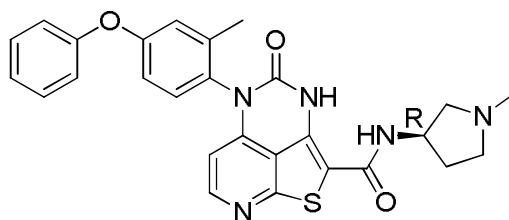
[001618] Etapa A:1,3-Dibromobutan-2-ona. A uma solução de butan-2-ona (0,72 g, 10 mmols) em ácido bromídrico (3 mL) em um frasco de 3 gargalos equipado com um condensador e uma armadilha de bolhas preenchida com hidróxido de sódio foi adicionado bromo (3,2 g, 20 mmols) a 0°C durante 20 minutos. A mistura foi agitada durante uma hora antes da fase orgânica mais pesada ser separada. O produto foi usado sem purificação adicional (2,30 g, rendimento de 100%).

[001619] Etapa B:Ácido (Z)-but-2-enoico. 1,3-Dibromobutan-2-ona (2,3 g, 10,0 mmols) foi adicionada a uma solução aquosa 2 M de carbonato de potássio (100 mL) a 0°C. A mistura foi agitada durante 16 minutos à temperatura ambiente usando um condensador. A solução aquosa foi extraída com éter dietílico para remover o material que não reagiu. A fase aquosa foi em seguida acidificada com ácido clorídrico a 37% até um pH de 2 e foi extraída com éter dietílico. As camadas de éter foram secas em MgSO₄ anidro e foram filtradas. O produto foi usado sem purificação adicional (166 mg, 19% de rendimento).

[001620] Etapa C:(R,Z)- N-(1-(But-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 300 mg, 0,58 mmol), ácido (Z)-but-2-enoico (100 mg, 1,2

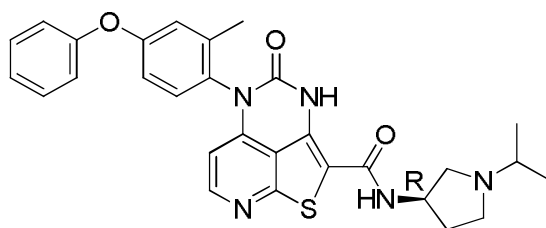
mmol), HATU (290 mg, 0,76 mmol) e di-isopropiletilamina (190 mg, 1,5 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (45 mg, 13% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 568,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,88-6,38 (m, 1H), 6,15-5,99 (m, 2H), 4,60-3,85 (m, 3H), 3,21-3,04 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,38-1,96 (m, 5H), 1,90-1,78 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H))

Exemplo 117: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



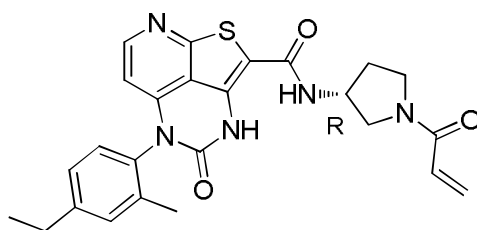
[001621] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando (R)-1-metilpirrolidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,0+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$ e CD_3OD) (δ 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H)).

Exemplo 118: (R)-N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001622] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 150 mg, 0,31 mmol) em acetona foi agitada durante 10 min, em seguida NaBH(OAc)₃ (130 mg, 0,60 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada durante duas horas. A seguir, NaOH (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (47 mg, 30% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 8,34 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,25-6,11 (m, 1H), 6,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,68-4,58 (br, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,49-2,31 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,23-1,07 (m, 6H).

Exemplo 119: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001623] Etapa A:4-Etil-2-metilanilina. A uma mistura de 4-bromo-2-metilanilina (1,86 g, 10,0 mmols), Cs_2CO_3 (9,8 g, 30 mmols), e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (146 mg, 0,200 mmol) em um tubo de Schlenk sob atmosfera de N_2 foi adicionado THF seco (30 mL). À suspensão agitada foi adicionado triálquilborano (30 mL, 1 M em THF, 30 mmols) em uma porção, e a mistura foi submetida a refluxo durante 5 h. A reação foi resfriada até 0°C e arrefecida bruscamente pela adição de solução aquosa de NaOH a 10% e H_2O_2 aquoso a 30%. Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com FeSO_4 aquoso e salmoura, secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (1,1 g, 83% de rendimento) como um sólido branco.

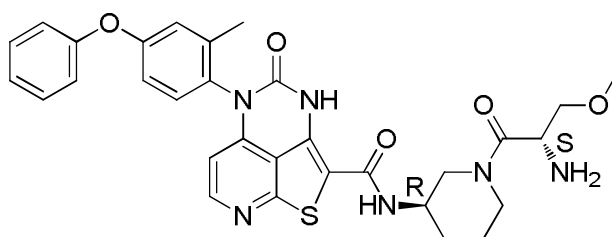
[001624] Etapa B:Ácido 5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, e usando 4-etil-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C.

[001625] Etapa C:(R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de ácido 5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (150 mg, 0,42 mmol), 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5, 119 mg, 0,850 mmol), HATU (320 mg, 0,85 mmol) e trietilamina (214 mg, 2,12 mmols) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (50 mg, 25% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 475,6; m/z encontrada, 476,0+. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 8,42-

8,22 (m, 2H), 7,35-7,16 (m, 3H), 6,71-6,48 (m, 1H), 6,23-6,05 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,73-5,60 (m, 1H), 4,60-4,37 (m, 1H), 3,91-3,38 (m, 4H), 2,65 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,24-2,07 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Exemplo 120: *N*-((*R*)-1-((*S*)-2-Amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

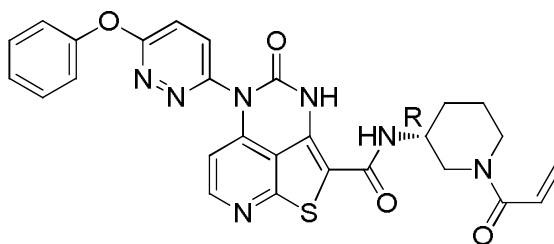


[001626] Etapa A:((*S*)-3-Metóxi-1-((*R*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terct*-butila. Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol), ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metoxipropanoico (99 mg, 0,45 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) e trietilamina (0,086 mL, 0,62 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (188 mg, 89%).

[001627] Etapa B:*N*-((*R*)-1-((*S*)-2-Amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-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 ((*S*)-3-metóxi-1-((*R*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butila (188 mg, 0,268 mmol) em HCl/MeOH (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida o pH foi

ajustado até pH >7 com solução aquosa 2 M de NaOH e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (83 mg, 99% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₅S, 600,7; m/z encontrada, 601,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, J = 5,5, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,22-7,05 (m, 4H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 5,79 (d, J = 5,6, 1H), 4,13-3,94 (m, 3H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 4H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 1H).

Exemplo 121: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

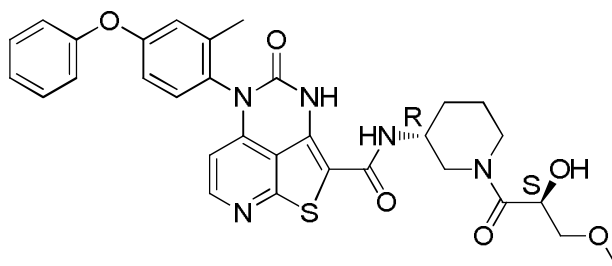


[001628] Etapa A: 6-Fenoxipiridazin-3-amina. Uma solução de 6-cloropiridazin-3-amina (1,3 g, 10 mmols), fenol (3,8 g, 40 mmols) e NaOH (1,6 g, 40 mmols) em água (10 mL) foi agitada a 190°C em um tubo vedado durante 16 h. A mistura foi dispersa entre EtOAc e água. Uma outra reação na mesma escala foi realizada. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas até a secura e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (0,50 g, 27% de rendimento).

[001629] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 6-fenoxipiridazin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-

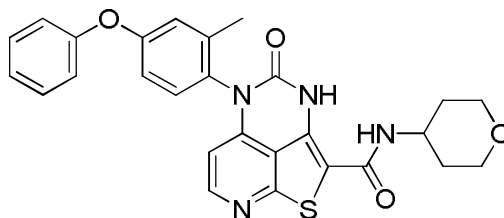
en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,23-8,15 (m, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 3H), 6,83-6,74 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 2H), 5,75-5,67 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H).

Exemplo 122: *N*-((*R*)-1-((*S*)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



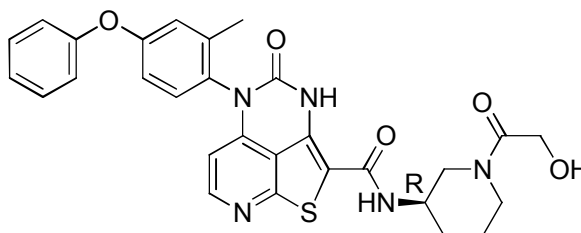
[001630] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol), ácido (2*S*)-2-hidróxi-3-metóxi-propanoico (54 mg, 0,45 mmol), HATU (170 mg, 0,45 mmol), e trietilamina (0,084 mL, 0,60 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (24 mg, 13%). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{31}N_5O_6S$, 601,7; m/z encontrada, 602,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 4,44-4,17 (m, 1H), 4,13-3,89 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,79-1,49 (m, 2H).

Exemplo 123: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001631] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando tetra-hiropiran-4-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,1 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,29-8,25 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,94-6,89 (m, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H).

Exemplo 124: (R)-N-(1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



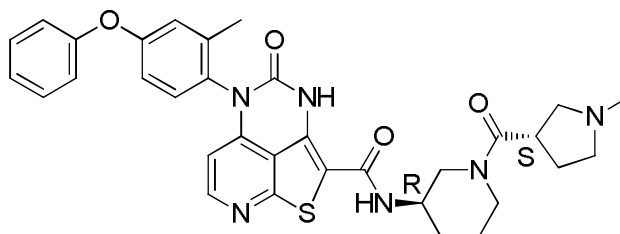
[001632] Etapa A: N-[(3R)-1-(2-Hidroxiacetil)-3-piperidil]carbamato de benzila. Uma mistura de N-[(3R)-3-piperidil]carbamato de benzila (1,0 g, 3,3 mmols), ácido 2-hidroxiacético (225 mg, 3,00 mmols), HATU (1,24 g, 3,26 mmol) e trietilamina (0,450 mL, 3,26 mmols) em MeCN (10 mL) foi

agitada a 30°C durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, lavada com HCl aquoso 1 M (3x), solução aquosa de NaHCO₃ saturada (3x) e salmoura saturada (1x). Após a filtração e concentração até a secura, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo límpido (400 mg, 42%).

[001633] Etapa B:1-[(3R)-3-Amino-1-piperidil]-2-hidroxietanona. Uma mistura de *N*-[(3R)-1-(2-hidroxiacetil)-3-piperidil]carbamato de benzila (400 mg, 1,4 mmol) e Pd/C (10%, 50 mg) em MeOH (10 mL) reagiu à temperatura ambiente de um dia para o outro sob H₂. A mistura reacional foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo límpido (210 mg, 95%), que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

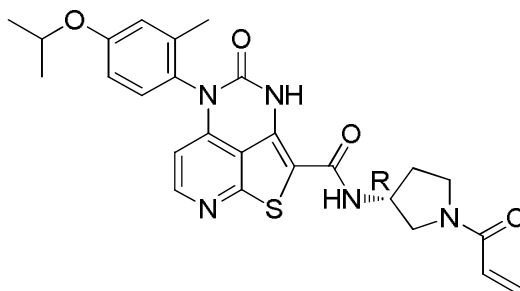
[001634] Etapa C:(R)-N-(1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]-2-hidroxietanona no lugar de (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅S, 557,6; m/z encontrada, 558,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,20 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 5,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,61-4,28 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 3H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,72-3,53 (m, 1H), 2,99-2,64 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 1H).

Exemplo 125: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



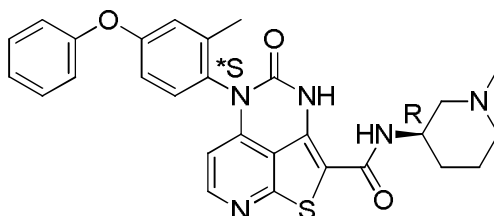
[001635] A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,20 mmol) em DCM (2 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ de sódio (200 mg, 0,94 mmol) e reagiu à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (54 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₄N₆O₄S, 610,7; m/z encontrada, 611,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,30-8,22 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H), 4,17-3,81 (m, 2H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,16-2,95 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,59-2,44 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 6H), 1,93-1,71 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 1H).

Exemplo 126: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001636] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 3-metil-4-nitrofenol e 2-iodopropano no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₄S, 505,6; m/z encontrada, 506,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,00-6,87 (m, 2H), 6,69-6,51 (m, 1H), 6,34-6,21 (m, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,74-4,53 (m, 2H), 4,04-3,48 (m, 4H), 2,43-1,98 (m, 5H), 1,42-1,29 (m, 6H).

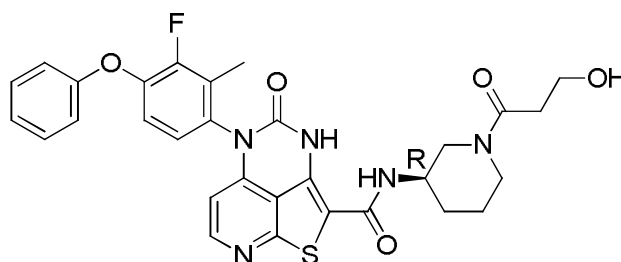
Exemplo 127: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001637] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao Exemplo 52, etapa B, usando (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-

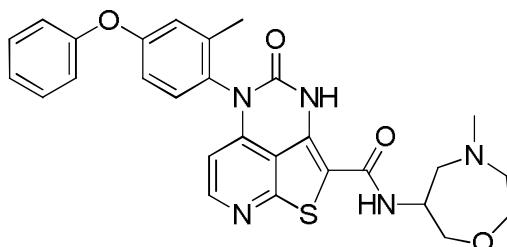
4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 (d, J = 5,6, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,05 (d, J = 5,6, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H).

Exemplo 128: (R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-hidroxiopropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001638] Uma solução de (R)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 18) (80 mg, 0,16 mmol), ácido 3-hidroxiopropanoico (28 mg, 0,31 mmol), trietilamina (31 mg, 0,31 mmol) e HATU (120 mg, 0,31 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de água e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (32 mg, 35% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$, 589,6; m/z encontrada, 590,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,43-8,23 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,18-6,06 (m, 1H), 4,52-4,07 (m, 2H), 3,95-3,76 (m, 3H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,80-2,47 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,74-1,47 (m, 2H).

Exemplo 129: N-(4-Metil-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

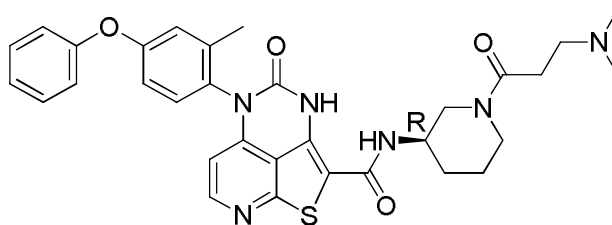


[001639] Etapa A: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1,4-oxazepan-6-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 6-amino-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001640] Etapa B: N-(4-Metil-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

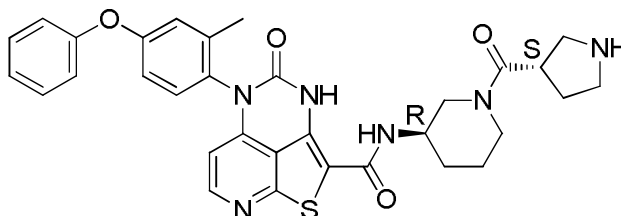
A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1,4-oxazepan-6-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (259 mg, 0,502 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados formaldeído (2 mL, 37% em peso em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (213 mg, 1,00 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. À mistura reacional foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), água (30 mL) e uma solução aquosa de NH₄OH (2 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida, por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (156 mg, 56,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 530,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,14-8,00 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,99-5,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 130: (R)-N-(1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001641] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,4 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 3-(dimetilamino)propanoico (95 mg, 0,81 mmol), HATU (230 mg, 0,61 mmol) e di-isopropiletilamina (105 mg, 0,812 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (95 mg, 40% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₄N₆O₄S, 598,7; m/z encontrada, 599,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32-8,21 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,07-5,97 (m, 1H), 4,47-4,11 (m, 1H), 4,07-3,69 (m, 2H), 3,24-3,03 (m, 3H), 3,02-2,75 (m, 3H), 2,66-2,59 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,95-1,53 (m, 3H).

Exemplo 131: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

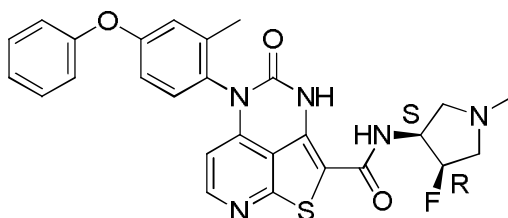


[001642] Etapa A:3-((R)-3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 300 mg, 0,6 mmol), ácido (3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (260 mg, 1,2 mmol), HATU (456 mg, 1,20 mmol) e trietilamina (120 mg, 1,2 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente durante 2 h, em seguida arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (300 mg, 72% de rendimento).

[001643] Etapa B:5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-((R)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (300 mg, 0,43 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado HCl (37%, 2 mL) e reagiu à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida foi arrefecida bruscamente com uma solução saturada de NaHCO₃ (20 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo

(200 mg, 78% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{32}N_6O_4S$, 596,7; m/z encontrada, 597,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,48 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (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), 4,53-4,31 (m, 1H), 4,21-3,86 (m, 2H), 3,75-3,47 (m, 3H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,26-2,68 (m, 2H), 2,46-2,21 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 5H), 1,94-1,54 (m, 3H).

Exemplo 132: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

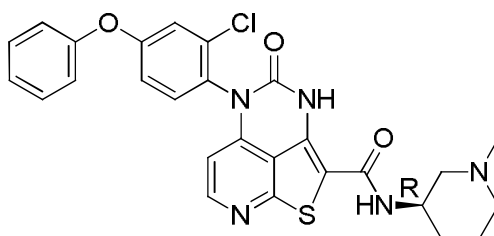


[001644] Etapa A: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001645] Etapa B: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-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*-((3*S*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso em H_2O) em MeOH (4 mL) foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (126 mg, 0,597 mmol) e agitado à temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o

composto do título como um sólido branco (100 mg, 95% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}FN_5O_3S$, 517,6; m/z encontrada, 518,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,26-5,05 (m, 1H), 4,73-4,61 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 133: (R)-5-(2-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

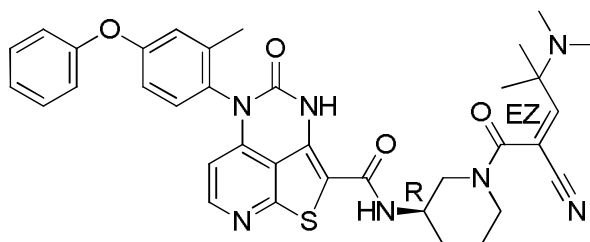


[001646] Etapa A: (R)-5-(2-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001647] Etapa B: (R)-5-(2-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (104 mg, 0,20 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso em H_2O) e $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0,4 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 4 h. À mistura reacional foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL) e água (30 mL). A camada

orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (15 mg, 14% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}ClN_5O_3S$, 534,0; m/z encontrada, 534,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,85-8,75 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,56-1,29 (m, 2H).

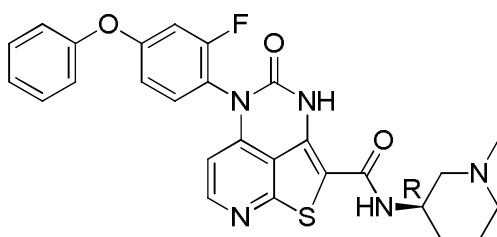
Exemplo 134: (R,Z)- N-(1-(2-Ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001648] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 150 mg, 0,26 mmol), 2-(dimetilamino)-2-metilpropanal (92 mg, 0,80 mmol), piperidina (0,3 mL), AcOH (0,1 mL), dioxano (10 mL), e peneiras moleculares de 4A (1 g) e foi agitada a 100°C durante 1 h sob N_2 . A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (103 mg, 52,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{36}H_{37}N_7O_4S$, 663,8; m/z encontrada, 664,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37 (s, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,92-

6,76 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,44-3,80 (m, 3H), 3,25-2,87 (m, 2H), 2,49-2,31 (m, 6H), 2,13-2,00 (m, 4H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,80-1,58 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 6H).

Exemplo 135: (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

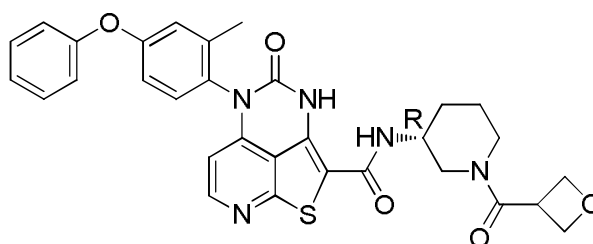


[001649] Etapa A:2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A uma solução de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,33 g, 19,1 mmols), ácido fenilborônico (2,00 g, 12,7 mmols), Cu(OAc)₂ (4,624 g, 25,46 mmols), e trietilamina (6,435 g, 63,65 mmols) em DCM (60 mL) foram adicionadas peneiras moleculares (pó em 4A, < 50 µm, 2,0 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro. A reação foi filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (2,7 g, 91% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₁₂H₈FNO₃, 233,20; m/z encontrada, 233,9⁺.

[001650] Etapa B:(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno, Pd/C, e MeOH no lugar de -metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno, Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl 2 na etapa B, e usando 2-fluoro-4-fenoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001651] Etapa C: (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (212 mg, 1,00 mmol) e então agitada à temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (62 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄FN₅O₃S, 517,6; m/z encontrada, 517,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 7,55-7,37 (m, 3H), 7,31-7,14 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,84-1,63 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 1H).

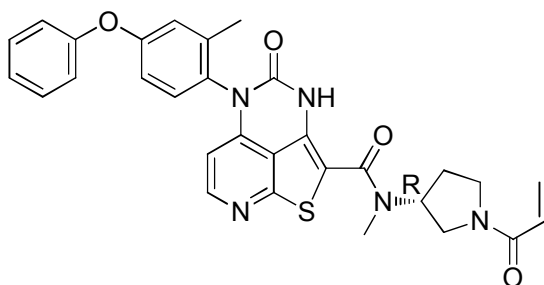
Exemplo 136: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001652] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 100 mg, 0,2 mmol), ácido oxetano-3-carboxílico (30 mg, 0,29 mmol), trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) e HATU (150 mg, 0,40 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente durante 2 h, foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ ani-

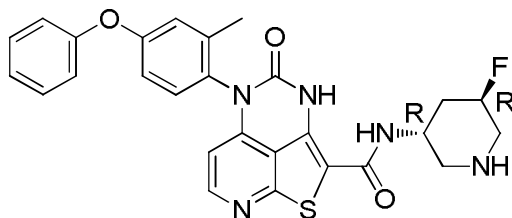
dro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (48 mg, 41% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_5S$, 583,7; m/z encontrada, 584,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,41-8,34 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 3H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 4,89-4,75 (m, 4H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,04-3,78 (m, 1H), 3,68-3,38 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Exemplo 137: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



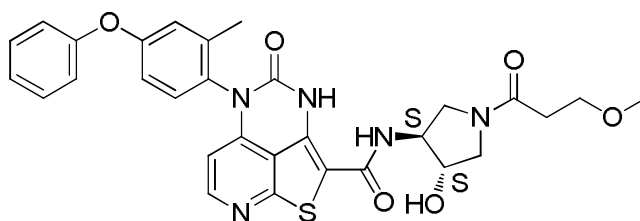
[001653] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,9⁺. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,84 (s, 1H), 8,37 – 8,17 (m, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 3H), 7,03-6,89 (m, 1H), 6,64 – 6,48 (m, 1H), 6,19 – 6,04 (m, 1H), 6,00 – 5,89 (m, 1H), 5,75-5,58 (m, 1H), 4,98 – 4,73 (m, 1H), 3,89 – 3,34 (m, 4H), 3,08 – 2,95 (m, 3H), 2,29 – 2,09 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

Exemplo 138: N-((3R,5R)-5-Fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



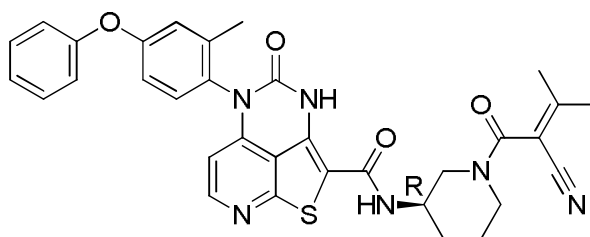
[001654] Uma solução de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Método 1, Exemplo 1, etapas A-F, 191 mg, 0,458 mmol), (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (100 mg, 0,458 mmol), trietilamina (92 mg, 0,92 mmol) e HATU (348 mg, 0,916 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de água e o precipitado foi coletado por filtração. O sólido foi dissolvido em MeOH (3 mL) e HCl (3 mL) e a solução foi aquecida com agitação a 50°C durante 30 min, concentrada até a secura, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (80 mg, 31% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄FN₅O₃S, 517,6; m/z encontrada, 518,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,76-4,54 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,79-2,59 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 1H).

Exemplo 139: *N*-((3*S*,4*S*)-4-Hidróxi-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



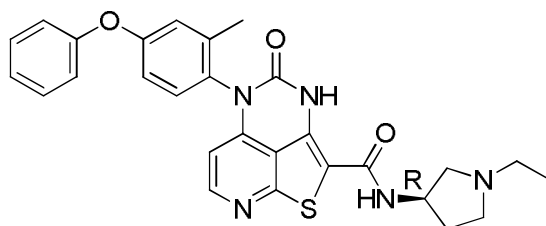
[001655] Uma solução de *N*-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 236) (100 mg, 0,2 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (41 mg, 0,40 mmol), trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) e HATU (151 mg, 0,398 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Água foi adicionada e o precipitado foi filtrado para produzir um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (65 mg, 54% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₆S, 587,6; m/z encontrada, 588,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 4,01-3,84 (m, 1H), 3,74-3,57 (m, 4H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 140: (*R*)-*N*-(1-(2-Ciano-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001656] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) e ácido 2-ciano-3-metilbut-2-enoico (75 mg, 0,60 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados HATU (228 mg, 0,600 mmol) e trietilamina (61 mg, 0,60 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o produto do título como um sólido amarelo (105 mg, 58,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₀N₆O₄S, 606,7; *m/z* encontrada, 607,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,23 (br, 1H), 8,37-8,25 (m, 1H), 8,21-8,04 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,02-5,87 (m, 1H), 4,39-4,09 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 2H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 6H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H).

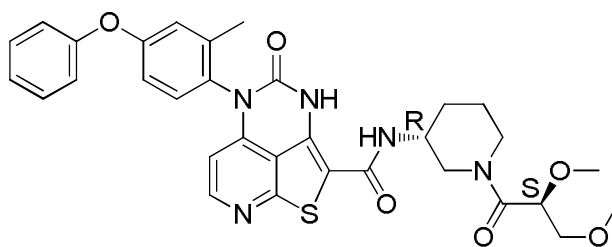
Exemplo 141: (*R*)-*N*-(1-Etilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001657] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 150 mg, 0,31 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado acetaldéido (1 mL) lentamente, e foi agitada durante 10 min. Em seguida, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,600 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada durante duas horas. NaOH (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida, por CCF

preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (58 mg, 36% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,41-8,31 (m, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,33-6,11 (m, 1H), 6,02 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,76-4,56 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 3H).

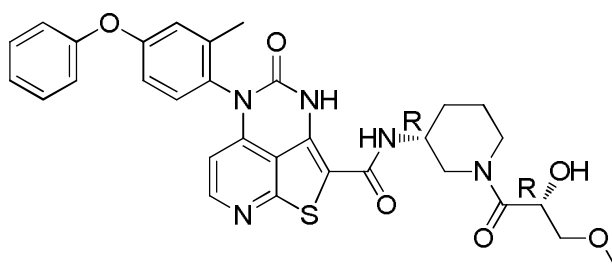
Exemplo 142: *N*-((*R*)-1-((*S*)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001658] A uma solução de ácido (*S*)-2,3-dimetoxipropanoico (Intermediário 19) (50 mg, 0,37 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado diclorreto de oxalila (2 mL) e foi agitada a 60°C de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e dissolvida em DCM (5 mL). Essa mistura foi adicionada a uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 80 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) em DCM (5 mL) e reagiu à temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi arrefecida bruscamente com H_2O , extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título (35 mg, 36%) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{33}N_5O_6S$, 615,7; m/z encontrada, 616,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$): δ 8,43-8,30

(m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 4,53-4,36 (m, 3H), 4,34-3,84 (m, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 4H), 3,22-3,03 (m, 1H), 3,01-2,77 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,78-1,49 (m, 2H).

Exemplo 143: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



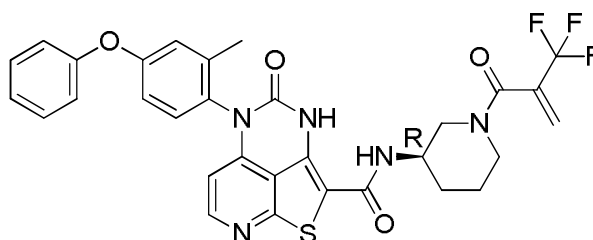
[001659] Etapa A: Sal de sódio do ácido (2*R*)-oxirano-2-carboxílico. A uma solução de (2*R*)-oxirano-2-carboxilato de metila (170 mg, 1,7 mmol) em MeOH (1 mL) em banho de gelo e sal foi adicionada uma solução de NaOH (73 mg, 1,8 mmol) em MeOH (2 mL) por gotejamento durante 10 min. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, e em seguida éter (5 mL) foi adicionado. A mistura foi deixada em repouso a -10°C por uma hora, e o precipitado foi coletado, lavado com éter e seco sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (170 mg, 92%).

[001660] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((*R*)-1-((*R*)-oxirano-2-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,40 mmol), ácido (2*R*)-oxirano-2-carboxílico (89 mg, 0,80 mmol), HATU (115 mg, 0,600 mmol) e diisopropiletilamina (0,219 mL, 1,20 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min, em seguida, foi purificada por

cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (160 mg, 70% de rendimento).

[001661] Etapa C: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de (*R*)-*N*-(1-(ciclopropano-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,26 mmol) e NaOMe em MeOH (0,5 M, 9 mL) foi agitada a 100°C em um tubo de micro-ondas durante 5 min, concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (40 mg, 25% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₆S, 601,7; *m/z* encontrada, 602,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75-4,60 (m, 1H), 4,48-4,17 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 2H), 3,72-3,52 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 3H), 3,23-3,09 (m, 1H), 3,00-2,79 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,79-1,49 (m, 2H).

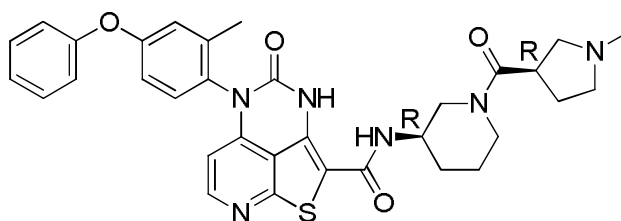
Exemplo 144: (*R*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(1-(2-(trifluorometil)acrilóil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001662] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido 2-(trifluorometil)prop-

2-enoico (78 mg, 0,56 mmol), HATU (138 mg, 0,364 mmol) e di-isopropiletilamina (72 mg, 0,56 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura foi primeiro purificada por HPLC e, em seguida, por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título com um sólido branco (18 mg, 10% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{26}F_3N_5O_4S$, 621,6; m/z encontrada, 622,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34-8,27 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,22-6,14 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 5,99-5,87 (m, 1H), 4,57-4,32 (m, 1H), 4,12-3,78 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 4H), 1,97-1,79 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H).

Exemplo 145: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001663] Etapas A:3-((R)-3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 300 mg, 0,6 mmol), ácido (3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (260 mg, 1,2 mmol), HATU (456 mg, 1,20 mmol) e trietilamina (121 mg, 1,20 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente com H_2O (10 mL), extraída com

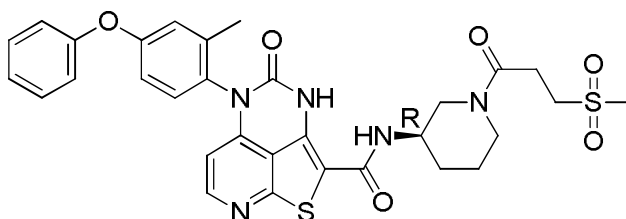
DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (350 mg, 83% de rendimento).

[001664] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-((R)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (350 mg, 0,50 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado HCl (37%, 2 mL) e reagiu à temperatura ambiente durante uma hora. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (20 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo (200 mg, 67% de rendimento).

[001665] Etapa C: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,25 mmol) em DCM (2 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0,94 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (120 mg, 78% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₄N₆O₄S, 610,7; m/z encontrada, 611,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,43 (s, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,11-

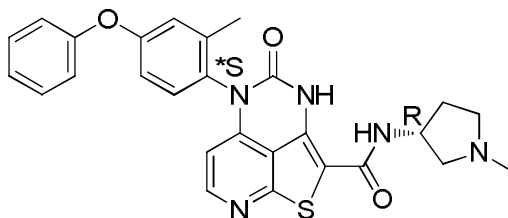
6,00 (m, 1H), 4,57-4,32 (m, 1H), 4,26-3,81 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,53-3,31 (m, 3H), 3,22-3,00 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 3H), 2,88-2,41 (m, 2H), 2,22-1,98 (m, 5H), 1,93-1,47 (m, 3H).

Exemplo 146: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propa-noil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001666] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 120 mg, 0,22 mmol), ácido 3-metilsulfonilpropanoico (68 mg, 0,45 mmol), HATU (110 mg, 0,29 mmol) e di-isopropiletilamina (58 mg, 0,45 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (85 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₆S₂, 633,7; m/z encontrada, 634,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,08-6,04 (m, 1H), 4,44-4,13 (m, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,08-2,83 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,77-1,52 (m, 2H).

Exemplo 147: (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



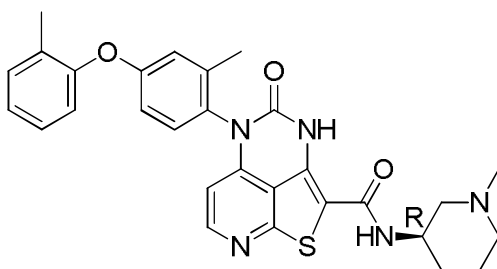
[001667] Etapa A: N-[(3R)-1-Metilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butila. A uma solução de N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butila (500 mg, 2,68 mmols) em MeOH (5 mL) foi adicionado formaldeído (0,4 mL, 37% em peso de H₂O) e foi agitada à temperatura ambiente durante 5 min. Em seguida, cianoboro-hidreto de sódio (506 mg, 8,05 mmols) foi adicionado e foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi adicionado a EtOAc e H₂O, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo (536 mg, 100%).

[001668] Etapa B: (3R)-1-Metilpirrolidin-3-amina. Uma solução de N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butila (536 mg, 2,84 mmols) em HCl e MeOH (2 M, 2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura reacional foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (322 mg, 88%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001669] Etapa C: (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-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 maneira análoga ao Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), e usando (3R)-1-metilpirrolidin-

3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1⁺, RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 1H).

Exemplo 148: (R)-5-(2-Metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

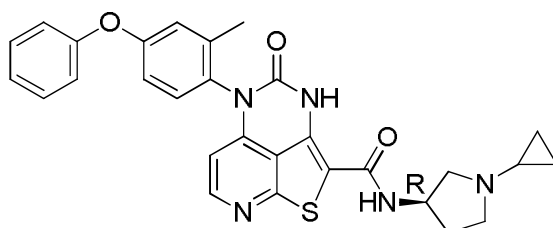


[001670] Etapa A:(R)-5-(2-Metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando o-cresol no lugar de fenol na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G para produzir o composto do título.

[001671] Etapa B:(R)-5-(2-Metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol) em DCM (5 mL), foram adicionados formaldeído (0,5 ml, 37% em peso, em H_2O) e $NaBH(OAc)_3$ (100 mg, 0,47 mmol) e reagiu à temperatura ambiente por 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente

com H₂O (10 mL), extraída com EtOAc, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (26 mg, 31% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,0⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,38-8,27 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 1H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H).

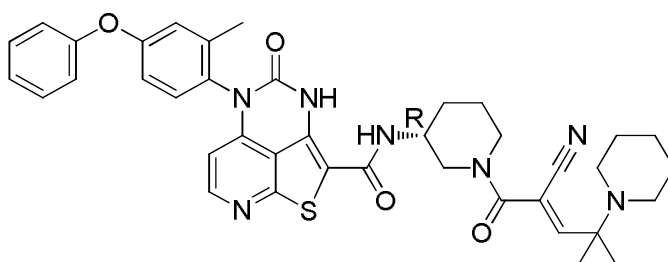
Exemplo 149: (R)-N-(1-Ciclopropilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001672] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 200 mg, 0,41 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado (1-etoxiciclopropóxi)-trimetilsilano (209 mg, 1,20 mmol) lentamente e foi agitada por 10 min, em seguida NaBH₄CN (77 mg, 1,2 mmol) e AcOH (6 mg, 0,1 mmol) foram adicionados lentamente e a mistura foi agitada por duas horas. NaOH (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada, primeiro, por cromatografia em coluna flash, e em seguida, por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (65 mg, 29% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₃S, 525,6; m/z encontrada, 526,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,50-9,35 (m, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,13-7,05 (m,

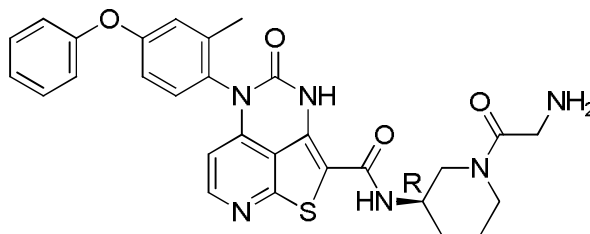
2H), 6,99 (s, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,18-4,95 (m, 1H), 3,99-3,60 (m, 2H), 3,37-2,92 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,49-2,25 (m, 2H), 2,11 (d, $J = 2,4$, 3H), 1,51-1,28 (m, 2H), 1,01-0,75 (m, 2H).

Exemplo 150: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001673] A um tubo vedado foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 150 mg, 0,265 mmol), 2-metil-2-(1-piperidil)propanal (65 mg, 0,42 mmol), piperidina (30 mg, 0,35 mmol) e EtOH (3 mL) e o tubo foi vedado e aquecido até 105°C de um dia para o outro, resfriado até a temperatura ambiente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (78 mg, 42% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{39}H_{41}N_7O_4S$, 703,9; m/z encontrada, 704,30+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,94-6,75 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 4,52-3,71 m, 3H), 3,57 - 3,34 (m, 1H), 3,24-2,91 (m, 1H), 2,66-2,41 (m, 4H), 2,16-2,10 (m, 3H), 2,09-1,86 (m, 2H), 1,85-1,53 (m, 6H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 6H).

Exemplo 151: (R)-N-(1-(2-Aminoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

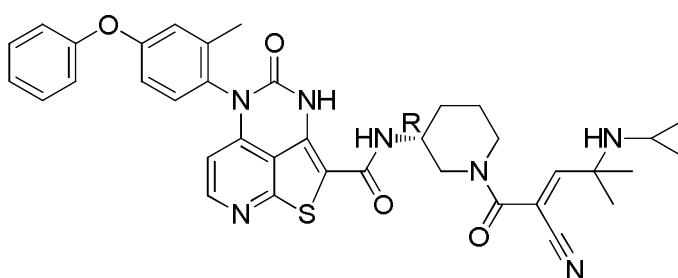


[001674] Etapa A: (2-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxo-etil)carbamato de (R)-terc-butila. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)acético (79 mg, 0,45 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) e trietilamina (0,167 mL, 1,20 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 4 h e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (171 mg, 86% de rendimento).

[001675] Etapa B: (R)-N-(1-(2-Aminoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (2-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxo-etil)carbamato de (R)-terc-butila (171 mg, 0,260 mmol) e HCl/MeOH (2 M, 3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, em seguida, o pH foi ajustado até pH >7 com solução de NaOH aquosa 2 M e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (95 mg, 65% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09-8,01 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,20-7,05 (m, 4H), 7,04-

6,99 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H).

Exemplo 152: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



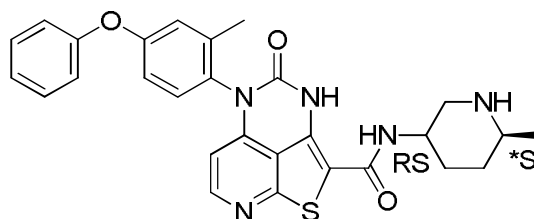
[001676] Etapa A:3-Bromo-3-metilbutanal. A uma solução de 3-metilbutanal (500 mg, 5,80 mmol) em Et₂O (3 mL) foi adicionado lentamente um complexo de bromo/dioxano (720 mg, 2,90 mmols) durante o resfriamento com água gelada. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, e então solução aquosa de Na₂S₂O₄ a 10% foi adicionada. Após agitação à temperatura ambiente por 15 min, a mistura foi extraída com Et₂O/H₂O, a camada orgânica foi coletada, lavada com salmoura (10 mL), seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo pálido (510 mg, 52%).

[001677] Etapa B:2-(Ciclopropilamino)-2-metilpropanal. A uma solução de 3-bromo-3-metilbutanal (450 mg, 2,73 mmols) em Et₂O (10 mL) foi adicionada ciclopropanamina (545 mg, 9,55 mmols). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida extraída com uma mistura de Et₂O/água. A camada orgânica

foi coletada, lavada com Et₂O, seca em Mg₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo pálido (197 mg, 57%).

[001678] Etapa C: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-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 (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 163 mg, 0,288 mmol) e 2-(ciclopropilamino)-2-metilpropanal (110 mg, 0,86 mmol) em *i*PrOH (5 mL) foi adicionada piperidina (0,014 mL, 0,14 mmol) e ela foi agitada a 40°C de um dia para o outro, concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (19 mg, 10% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₇H₃₇N₇O₄S, 675,8; *m/z* encontrada, 676,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,25-8,18 (m, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,03-5,90 (m, 1H), 4,07-3,81 (m, 2H), 3,64-3,43 (m, 1H), 3,06-3,08 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 5H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 6H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,11-0,89 (m, 4H).

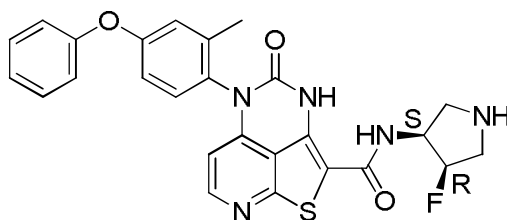
Exemplo 153: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((6S)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001679] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 5-amino-2-metilpiperidina-1-

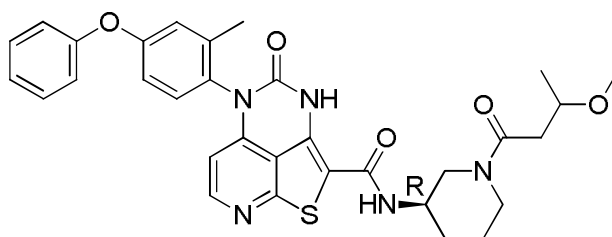
carboxilato de benzila (Intermediário 20) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G e TFA no lugar de MeOH e HCl aquosa na etapa H. O Exemplo 153 e o Exemplo 173 foram separados da mesma mistura reacional por cromatografia em coluna flash (C-18, MeOH/H₂O) seguido de CCF preparativa. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 544,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,40-8,32 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 3H).

Exemplo 154: N-((3S,4R)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



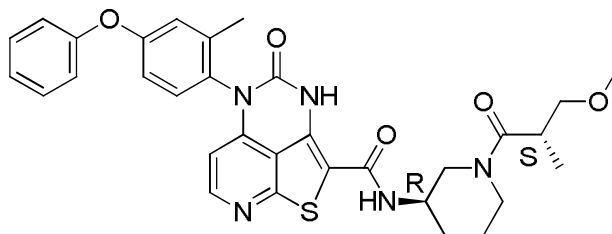
[001680] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3S,4R)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂FN₅O₃S, 503,5; m/z encontrada, 504,1+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD(δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,42-7,30(m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 3H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,39-5,18 (m, 1H), 4,83-4,66 (m, 1H), 3,67-3,54 (m, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 155: *N*-((3*R*)-1-(3-Metoxibutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



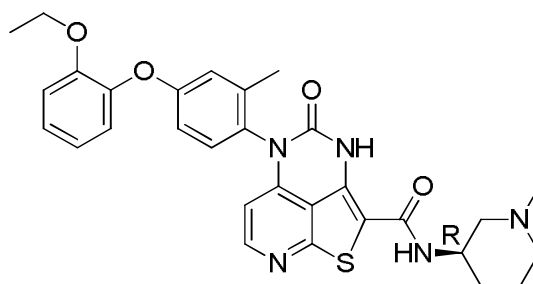
[001681] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) e ácido 3-metoxibutanoico (265 mg, 0,900 mmol) em DMF anidro (2 mL) foram adicionados HATU (342 mg, 0,900 mmol) e di-isopropiletilamina (156 mg, 1,20 mmol) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida com CCF preparativa para produzir o composto do título (41 mg, 23%) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₅S, 599,7; *m/z* encontrada, 600,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,26 (s, 1H), 8,35-8,09 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,49-4,11 (m, 1H), 3,99-3,64 (m, 3H), 3,23-3,16 (m, 3H), 3,09-2,90 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 2H), 2,38-2,22 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,52-1,31 (m, 1H), 1,14-1,07 (m, 3H).

Exemplo 156: *N*-((*R*)-1-((*S*)-3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001682] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (2*S*)-3-metóxi-2-metilpropanoico (43 mg, 0,36 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) e trietilamina (0,125 mL, 0,897 mmol) em DMF (3 mL), e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (120 mg, 70% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₅S, 599,7; *m/z* encontrada, 600,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,34 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,20-3,87 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,15-2,75 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,10-0,99 (m, 3H).

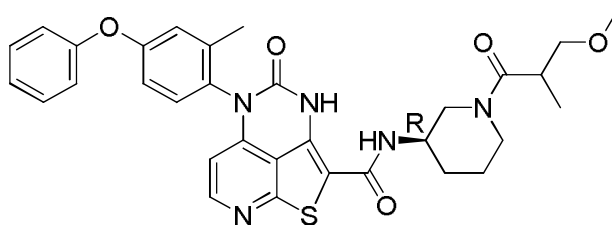
Exemplo 157: (R)-5-(4-(2-Etoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001683] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Etoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-etoxifenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

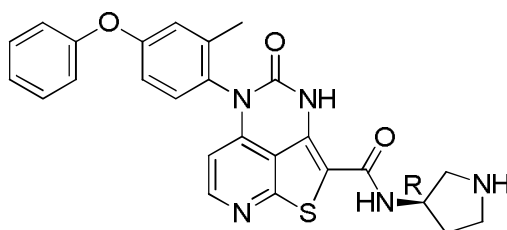
[001684] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Etoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-etoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (542 mg, 0,997 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (423 mg, 2,00 mmols) e foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. À mistura reacional foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), água (30 mL) e uma solução aquosa de NH₄OH (2 mL). A camada orgânica foi separada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida, por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (90 mg, 26% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₄S, 557,7; m/z encontrada, 558,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09-7,97 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplo 158: *N*-((3*R*)-1-(3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida,



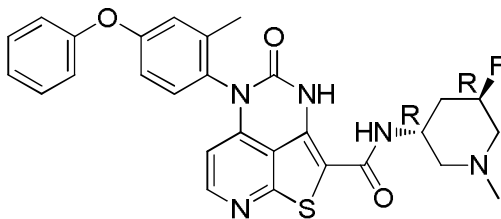
[001685] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 110 mg, 0,22 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 3-metóxi-2-metilpropanoico (39 mg, 0,33 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (0,123 mL, 0,880 mmol) e ela foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (70 mg, 52% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₅S, 599,7; *m/z* encontrada, 600,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,32 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 4,20-3,88 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 3H), 3,26-3,19 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,61-1,45 (s, 1H), 1,15-1,01 (m, 3H).

Exemplo 159: (*R*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001686] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; *m/z* encontrada, 486,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,44-6,27 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,84-1,72 (m, 1H).

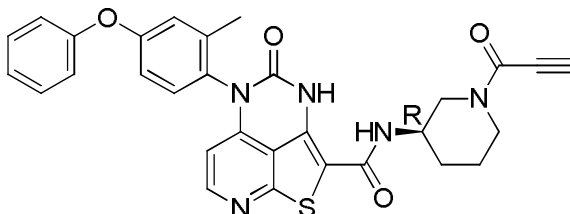
Exemplo 160: *N*-((3*R*,5*R*)-5-Fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001687] A uma solução de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 138, 23 mg, 0,044 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (2 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (3,2 mg, 0,015 mmol) e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (21 mg, 86% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₃S, 531,6; *m/z* encontrada, 532,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,76-4,56 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 2,79-2,64

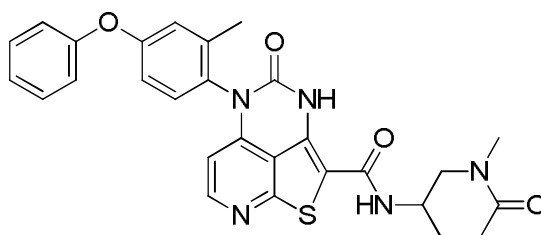
(m, 2H), 2,28 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H).

Exemplo 161: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propiololipiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



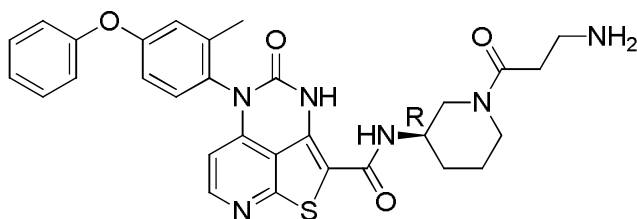
[001688] Uma solução de (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido prop-2-inoico (42 mg, 0,60 mmol), HATU (148 mg, 0,390 mmol), e di-isopropiletilamina (77 mg, 0,60 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido amarelo (82 mg, 49% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₅N₅O₄S, 551,6; m/z encontrada, 552,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,30-8,24 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 4,39-3,74 (m, 4H), 3,26-3,05 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,53-1,33 (m, 1H).

Exemplo 162: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001689] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 5-amino-1-metilpiperidin-2-ona no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z encontrada, 528,3+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,36-8,25 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,31-4,15 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 2H).

Exemplo 163: (R)-N-(1-(3-Aminopropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



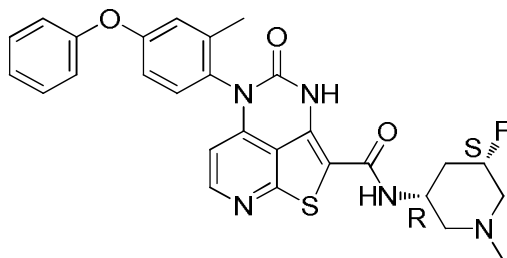
[001690] Etapa A:Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico. A uma solução de ácido 3-aminopropanoico (1,0 g, 11 mmols) em DCM (50 mL) a 0°C sob uma atmosfera de N_2 foram adicionados DMAP (137 mg, 1,12 mmol) e carbonato de *terc*-butoxicarbonil *terc*-butila (3,0 g, 14 mmols). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e foi usado na etapa seguinte sem purificação (1,5 g, 70% de rendimento).

[001691] Etapa B:(3-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-3-oxo-propil)carbamato de (R)-*terc*-butila. A uma solução agitada de (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30

mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (170 mg, 0,90 mmol), HATU (230 mg, 0,60 mmol) e di-isopropiletilamina (120 mg, 0,93 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na₂SO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido marrom (50 mg, 25% de rendimento).

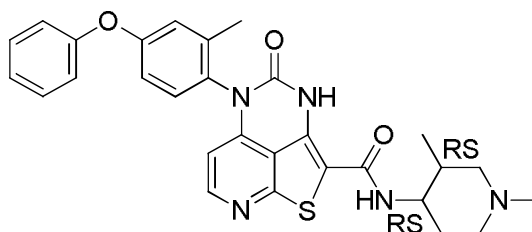
[001692] Etapa C: (R)-N-(1-(3-Aminopropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (3-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-3-oxopropil)carbamato de (R)-*terc*-butila (50 mg, 0,075 mmol) em MeOH (15 mL) foi adicionado HCl concentrado (1 mL) e foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 2 h. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (26 mg, 57% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,49 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 4,29-4,06 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 3H), 3,00-2,74 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 3H), 2,05-1,52 (m, 5H).

Exemplo 164: *N*-((3*R*,5*S*)-5-Fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



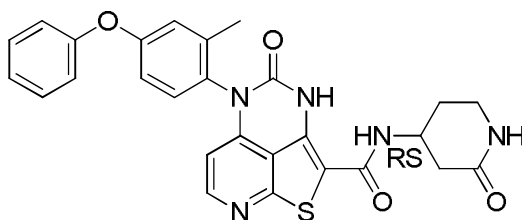
[001693] A uma solução de *N*-((3*R*,5*S*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 167, 90 mg, 0,16 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em metanol (25 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (102 mg, 0,481 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (78 mg, 84% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₃S, 531,6; m/z encontrada, 532,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 47,4 Hz, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 – 1,88 (m, 6H), 1,78-1,50 (m, 1H).

Exemplo 165: *N*-(1,3-Dimetilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001694] A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 172, 90 mg, 0,18 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em metanol (15 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (111 mg, 0,524 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (71 mg, 77% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,37-8,20 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,20 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 0,5H), 3,74 – 3,55 (m, 0,5H), 3,10-2,68 (m, 3H), 2,65-2,37 (m, 3H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05 – 1,70 (m, 3H), 1,08 – 0,91 (m, 3H).

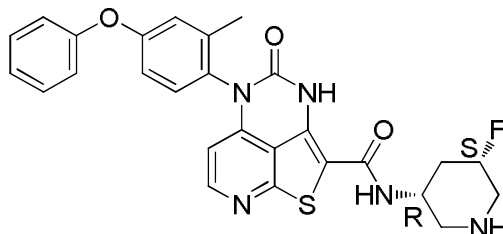
Exemplo 166: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(2-oxopiperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001695] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-aminopiperidin-2-ona no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₅O₄S, 513,6; m/z encontrada, 514,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆)(δ 8,46-8,30 (br, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,93-5,83 (m, 1H), 4,20-4,13

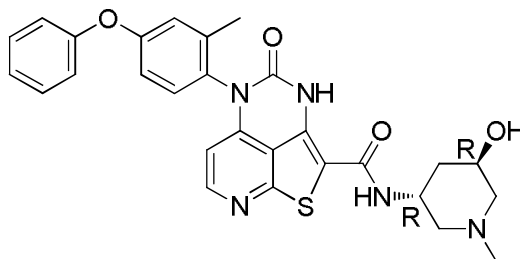
(m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H).

Exemplo 167: *N*-((3*R*,5*S*)-5-Fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



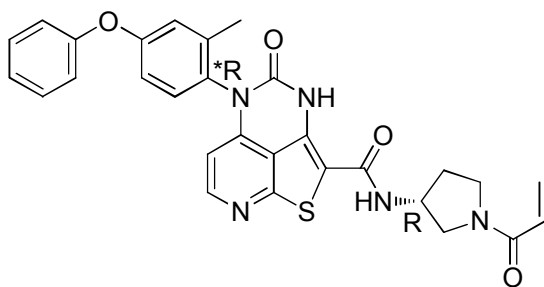
[001696] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 3) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄FN₅O₃S, 517,6; m/z encontrada, 518,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,02-6,91 (m, 1H), 5,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 0,5H), 4,78 (s, 0,5H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,79-2,51 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,72 (m, 1H).

Exemplo 168: *N*-((3*R*,5*R*)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001697] Uma solução de *N*-((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 179, 80 mg, 0,16 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O). À mistura reacional sob agitação foi adicionado NaBH(OAc)₃ (100 mg, 0,47 mmol) e a mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente durante uma hora, e então concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (53 mg, 59% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 530,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H).

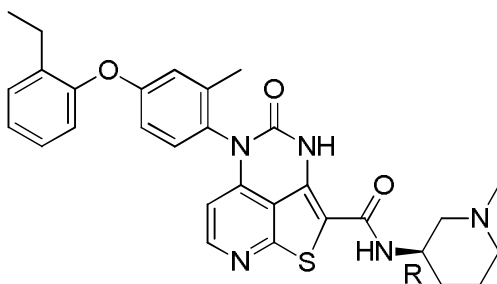
Exemplo 169: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001698] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F para obter o atropisômero **R*), e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,3+.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,23 (s, 1H), 8,42-8,25 (m, 2H), 7,52 – 7,31 (m, 3H), 7,24-7,05 (m, 4H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,68-6,48 (m, 1H), 6,13 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,72-5,57 (m, 1H), 4,60-4,32 (m, 1H), 3,91-3,35 (m, 4H), 2,24 – 1,91 (m, 5H).

Exemplo 170: (R)-5-(4-(2-Etilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



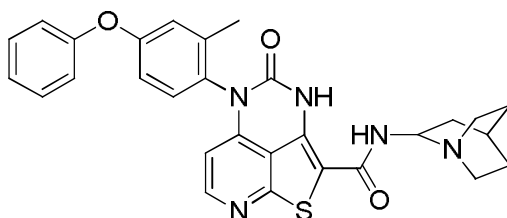
[001699] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-etilfenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001700] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Etilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (60 mg, 0,11 mmol) em DCM (2 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H_2O) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (70 mg, 0,33 mmol) e ela reagiu à temperatura ambiente durante 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de H_2O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para

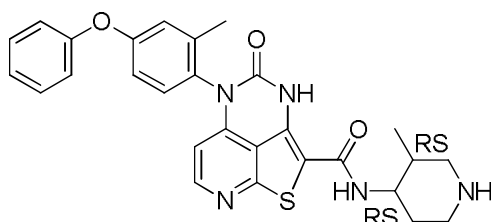
produzir o composto do título como um sólido amarelo (51 mg, 82% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,7; m/z encontrada, 544,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,21-4,06 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26-2,13 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 3H).

Exemplo 171: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(quinuclidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



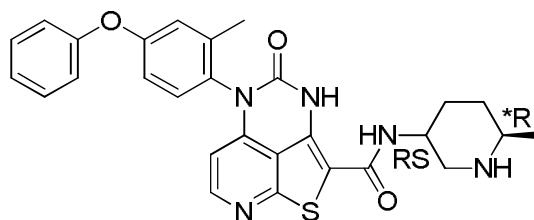
[001701] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 3-aminoquinuclidina e THF no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e DMF na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_3S$, 525,6; m/z encontrada, 526,0+. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,42 - 8,08 (m, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,07 (m, 6H), 7,07 - 6,90 (m, 1H), 6,05 - 5,70 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,10 - 2,69 (m, 5H), 2,14 - 1,93 (m, 6H), 1,86 - 1,67 (m, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 1H).

Exemplo 172: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001702] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-amino-3-metilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e THF no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e DMF na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,34 – 8,24 (m, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 3H), 6,97-6,86 (m, 1H), 5,99-5,90 (m, 1H), 4,38 – 4,15 (m, 0,5H), 3,86-3,78 (m, 0,5H), 3,35 – 3,14 (m, 2H), 3,12 – 2,92 (m, 2H), 2,77-2,62 (m, 0,5H), 2,33 – 2,18 (m, 0,5H), 2,03 (s, 3H), 1,97 – 1,77 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 3H).

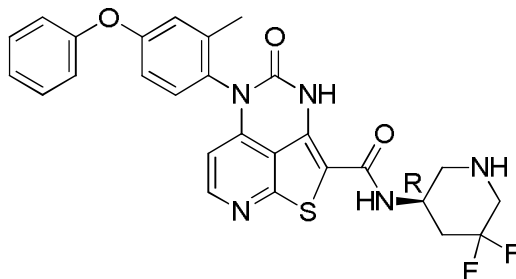
Exemplo 173: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((6*R*)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001703] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 5-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de benzila (Intermediário 20) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G e TFA no lugar de MeOH e HCl aquosa na etapa H. O Exemplo 153 e o Exemplo 173 foram separados da mesma mistura reacional por cromatografia em coluna flash (C-18, MeOH/H₂O) seguido de CCF preparativa. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 544,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,40-8,33 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,97-2,84

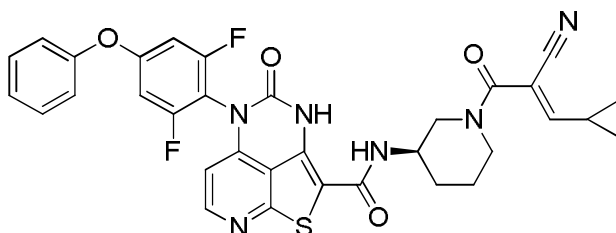
(m, 1H), 2,15-2,04 (m, 5H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 3H).

Exemplo 174: (R)-N-(5,5-Difluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001704] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (5R)-5-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}F_2N_5O_3S$, 535,6; m/z encontrada, 535,9⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H).

Exemplo 175: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001705] Etapa A:1,3-Difluoro-2-nitro-5-fenoxibenzeno. A uma solução de 3,5-difluoro-4-nitrofenol (Intermediário 26) (493 mg, 2,82 mmols) em C₃CN (45 mL) foi adicionado (2-trimetilsililfenil)-trifluorometanossulfonato (1,0 mL, 4,2 mmols), seguido de fluoreto de cézio (1,28 g, 8,45 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro (entrada de agulha de argônio). A mistura reacional foi lavada com solução aquosa de NaCl saturada (50 mL) e a fase aquosa foi extraída uma vez com Et₂O (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados, concentrados até a secura e purificados por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma massa oleosa amarela (450,7 mg, 64%)

[001706] Etapa B:2,6-Difluoro-4-fenoxianilina: O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa B no Exemplo 1, e usando 1,3-difluoro-2-nitro-5-fenoxibenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B.

[001707] Etapa C:2-Cloro-4-(2,6-difluoro-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa C no Exemplo 1, e usando 2,6-difluoro-4-fenoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C.

[001708] ETAPA D:(3R)-3-[(2-Sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato *terc*-butila. A um frasco de micro-ondas de 20 mL foi colocada (R)-1-boc-3-aminopiperidina (5,0 g, 25 mmols). O frasco foi vedado, evacuado e preenchido novamente com argônio três vezes. 2-Mercaptoacetato de metila (6,7 mL, 170 mmols) foi adicionada com uma seringa em uma porção e foi aquecida a 150°C em um banho de óleo. Após 1 h e 35 minutos, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir um óleo incolor (6,15 g, 90%).

[001709] ETAPA E:3-(3-Amino-4-((2,6-difluoro-4-fenoxifenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de

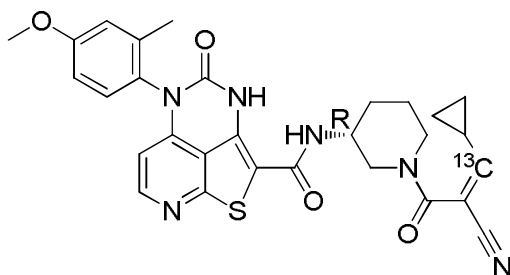
(R)-terc-butila. Ao tudo vedado contendo 2-cloro-4-(2,6-difluoro-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila (580 mg, 1,6 mmol) foi adicionada uma solução 0,56 M de (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila em dioxano (3,5 mL, 1,9 mmol). A suspensão marrom resultante foi aquecida no tubo vedado, sob argônio, a 150°C, em um banho de óleo durante 15 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e foi usada diretamente na reação seguinte.

[001710] Etapa F3-(5-(2,6-Difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A uma solução de 3-(3-amino-4-((2,6-difluoro-4-fenoxifenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *(R)*-*terc*-butila (966 mg, 1,62 mmol) em dioxano (3,5 mL) foi adicionado CDI (1,05 g, 6,49 mmols) e foi aquecida a 150°C em um banho de óleo durante 10 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e foi dividida entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de NaCl saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e filtrada. O filtrato foi concentrado até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido castanho (562 mg, 56%).

[001711] Etapa G:(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma suspensão de *(R)*-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 235) (28,6 mg, 0,0548 mmol) em THF (2 mL) foi submetida a ultrassom para produzir uma suspensão leitosa. A essa suspensão foi adicionada trietilamina (11 µL, 0,082 mmol) seguido de uma solução de cloreto de *(E)*-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoíla (Intermediário 23) (0,060 mmol) em CHCl₃ (da etapa H acima). A mistura

reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash e HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (17,9 mg, 51%). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{26}F_2N_6O_4S$, 640,7; m/z encontrada, 641,3+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,42 - 9,68 (m, 1H), 8,45 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,39 - 7,55 (m, 2H), 7,29 (t, $J = 7,33$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 9,09$ Hz, 2H), 6,28 (d, $J = 6,06$ Hz, 1H), 4,13 - 4,22 (m, 1H), 3,39-4,02 (m, 3H), 1,65 - 2,16 (m, 6H), 1,21 - 1,33 (m, 3H), 0,92 - 1,04 (m, 1H).

Exemplo 176: ^{13}C -(*R,Z*)-*N*-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

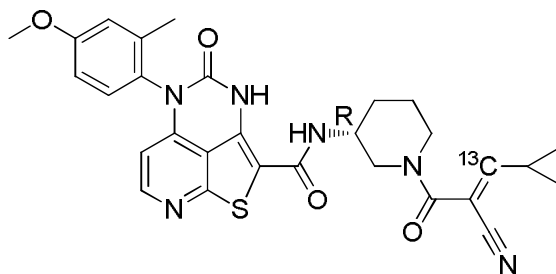


[001712] Etapa A: ^{13}C -ciclopropanocarbaldeído. Uma solução de ^{13}C -*N,N*-dimetilformamida (500 mg, 6,75 mmols) em THF (10 mL) foi lentamente adicionada ao brometo de ciclopropilmagnésio em THF (0,5 M, 15 mL, 7,4 mmols) em um banho de gelo sob N_2 durante um período de 5 min. A mistura foi colocada em temperatura ambiente e agitada durante uma hora, em seguida, a mistura foi acidificada com solução aquosa de HCl 3 M, extraída com Et_2O , seca em Na_2SO_4 anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo pálido (320 mg, 62%), que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

[001713] Etapa B: ^{13}C -(*R,Z*)-*N*-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-

oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (preparada como no Exemplo 110, etapa B, 250 mg, 0,57 mmol), ácido 2-cianoacético (97 mg, 1,1 mmol), trietilamina (115 mg, 1,14 mmol) e HATU (434 mg, 1,14 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de água e o precipitado foi filtrado para produzir um sólido amarelo pálido. A uma mistura desse sólido e ¹³C-ciclopropanocarbaldeído (122 mg, 1,71 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionada piperidina (97 mg, 1,1 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, ela foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia flash (C-18, MeOH/H₂O) para produzir o composto do título como um sólido branco (12 mg, 4%). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,53-6,01(m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,39-4,21 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,30-3,13 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,09-0,97 (m, 2H), 0,82-0,75 (m, 2H).

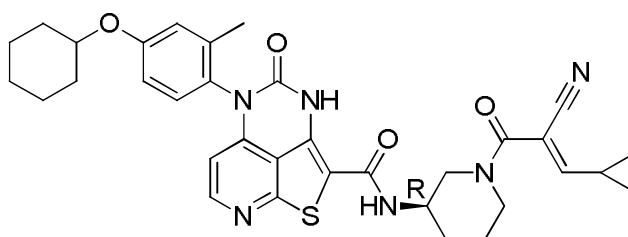
Exemplo 177: ¹³C-(*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001714] O composto do título foi feito usando o mesmo procedimento descrito no Exemplo 176, porém o outro isômero foi isolado por cromatografia flash (C-18, MeOH/H₂O). MS (ESI): massa calculada para

C₂₉H₂₈N₆O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,77-6,24 (m, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71-3,57 (m, 1H), 3,10-2,76 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,503-1,43 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,00-0,88 (m, 1H), 0,84-0,77 (m, 1H).

Exemplo 178: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001715] Etapa A: 2-Cloro-4-[4-(ciclo-hexóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila. A uma solução gelada (0°C) de 2-cloro-4-(4-hidróxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 14) (1,0 g, 3,8 mmols), ciclo-hexanol (1,16 g, 11,6 mmols), e PPh₃ (1,5 g, 5,7 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado DIAD (1,17 g, 5,79 mmol) e 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 em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (400 mg, 30% de rendimento).

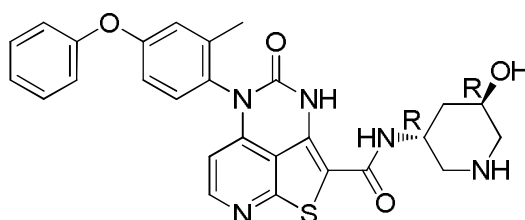
[001716] Etapa B: (R)-5-(4-(Ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas D-H no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-[4-(ciclo-hexóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3R)-3-aminopiperidina-

1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001717] Etapa C: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução agitada de (R)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,20 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (43 mg, 0,31 mmol), HATU (120 mg, 0,32 mmol) e di-isopropiletilamina (67 mg, 0,52 mmol) e ela foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada até a secura, e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na₂SO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido marrom (26 mg, 16% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₆N₆O₄S, 624,8; m/z encontrada, 625,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,22-7,14(m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,60-6,48 (m, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,94-1,65 (m, 5H), 1,64-1,26 (m, 10H), 1,25-1,14 (m, 2H), 1,06-0,77 (m, 2H).

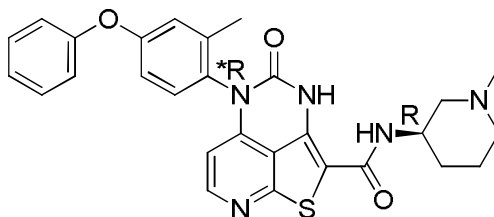
Exemplo 179: *N*-((3*R*,5*R*)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxife-
nil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-
mida.



[001718] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

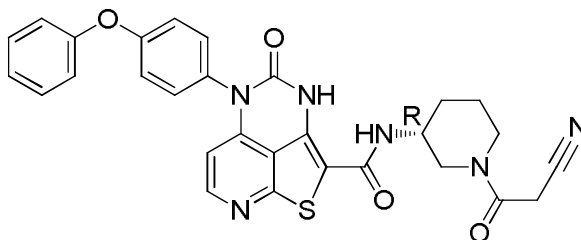
Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*R*)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 4) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₄S, 515,6; m/z encontrada, 516,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,29-7,23(m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,87 (m, 2H).

Exemplo 180: (*R*)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



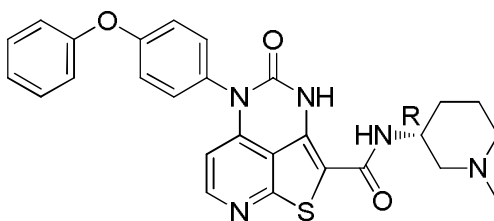
[001719] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), e usando (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,31 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,6, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H).

Exemplo 181: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxi-fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001720] A um frasco de micro-ondas seco em estufa com uma barra de agitação sob Ar foram adicionados (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860, 313,4 mg, 0,523 mmol), ácido cianoacético (72 mg, 0,84 mmol), HATU (258 mg, 0,680 mmol) e trietilamina (0,147 mL, 1,04 mmol) em THF (2,1 mL) e ele foi aquecido no micro-ondas durante 5 min a 100°C. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC para produzir o composto do título (203 mg, 58% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄N₆O₄S, 552,6; m/z encontrada, 553,0+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,42 - 8,24 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 4H), 7,24 - 7,05 (m, 5H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 4,53 - 4,30 (m, 1H), 4,03 - 3,60 (m, 4H), 3,23 - 2,68 (m, 2H), 2,16 - 1,48 (m, 4H).

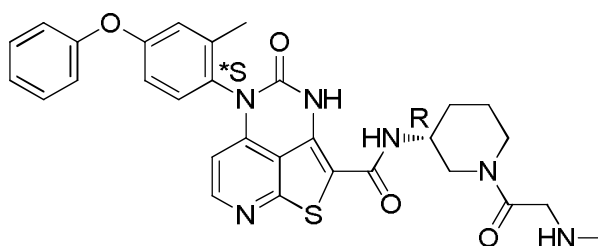
Exemplo 182:(R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001721] A um frasco de micro-ondas seco em estufa com uma barra

de agitação sob Ar foram adicionados (*R*)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860, 69,5 mg, 0,143 mmol), cianoboro-hidreto de sódio (19,7 mg, 0,313 mmol) e MeOH (3 mL) e ele foi resfriado até 0°C em um banho de gelo. Em seguida, foi adicionado através de uma seringa um formaldeído aquoso (0,01 mL, 37% em peso em H₂O) e deixado aquecer lentamente até a temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada e purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido macio branco (25,3 mg, 35% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,24 - 7,03 (m, 6H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 1H), 2,99 - 2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,41 (m, 4H).

Exemplo 183: (*R*)-5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

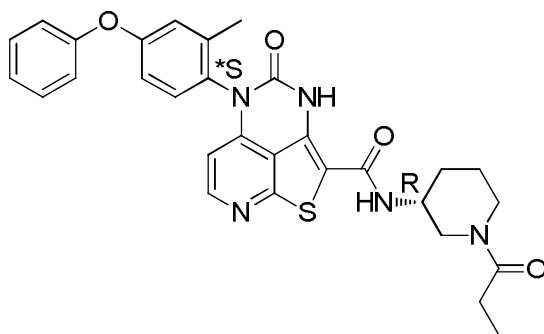


[001722] Etapa A: Mtil(2-(3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxo-etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila. A uma solução de (*R*)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 30 mg, 0,056 mmol), ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético (Intermediário 21) (16 mg, 0,085 mmol), HATU (28 mg, 0,074 mmol) e trietilamina (0,031 mL, 0,22 mmol) foram

adicionados ao DMF (1,5 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

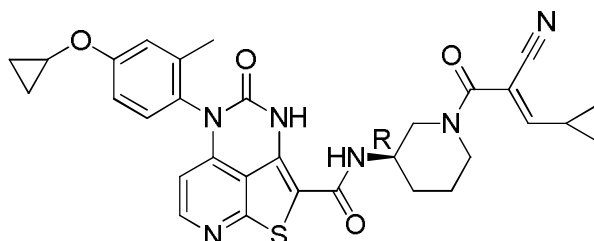
[001723] Etapa B: (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil(2-(3-(5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-*terc*-butila (25 mg, 0,037 mmol) em HCl/MeOH (2 M, 2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, em seguida, o pH foi ajustado até pH > 7 com solução saturada de NaHCO₃, e ela foi purificada por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (5 mg, 24% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,16-8,07 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,73-3,55 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 2,60-2,49 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 3H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H).

Exemplo 184: (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001724] Uma solução de (*R*)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 30 mg, 0,06 mmol), trietilamina (15 mg, 0,015 mmol), e propanoato de propanoíla (15 mg, 0,12 mmol) em DCM (15 mL) foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (19 mg, 57% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₄S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,51-7,35 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 4,54-3,83 (m, 3H), 3,16-2,97 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 1H), 2,59-2,36 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,91-1,51 (m, 3H), 1,17-1,09 (m, 3H).

Exemplo 185: (*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001725] Etapa A: 4-Ciclopropóxi-2-metil-1-nitrobenzeno. O composto do título foi preparado usando o método do Exemplo 33, etapa A, usando bromociclopropano no lugar de 2-iodopropano.

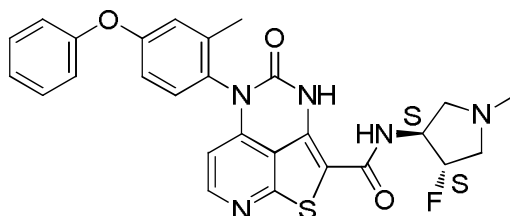
[001726] Etapa B: (*R*)-5-(4-Ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 4-ciclopropóxi-2-metil-1-nitrobenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-

3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001727] Etapa C: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,17 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (48 mg, 0,35 mmol), HATU (85 mg, 0,22 mmol) e di-isopropiletilamina (44 mg, 0,35 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (27 mg, 27% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄S, 582,7; m/z encontrada, 583,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33-8,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,57-6,49 (m, 1H), 6,04-5,99 (m, 1H), 4,14-3,93 (m, 3H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,87-0,77 (m, 3H), 0,75-0,69 (m, 2H).

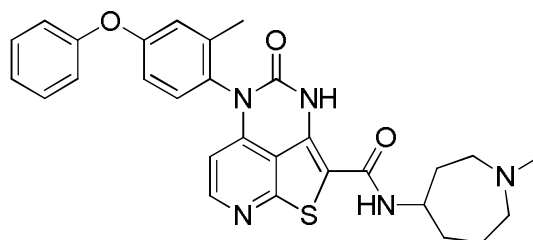
Exemplo 186: N-((3S,4S)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001728] A uma solução de N-((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 218, 100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado

NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,597 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (86 mg, 80% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄FN₅O₃S, 517,6; m/z encontrada, 518,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,39-5,18 (m, 1H), 4,66-4,51 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Exemplo 187: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazepan-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

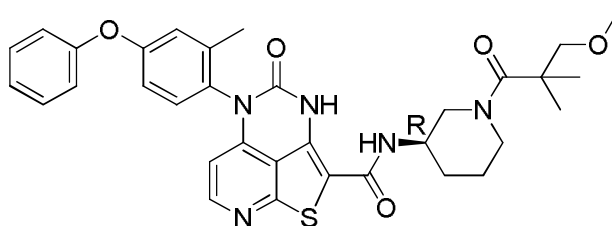


[001729] Etapa A: N-(Azepan-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001730] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazepan-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de N-(azepan-4-il)-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) e formaldeído (0,4 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (124 mg, 0,585 mmol) e foi agitada à

temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secar, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (70 mg, 68% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrada, 528,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 5,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,96-2,79 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,16-2,06 (m, 5H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H).

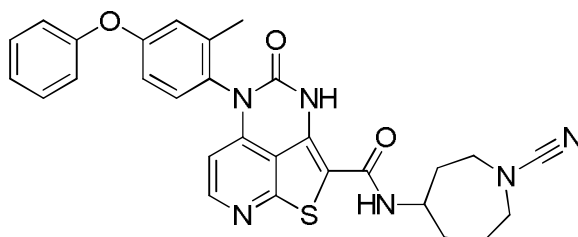
Exemplo 188: (R)-N-(1-(3-Metóxi-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001731] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 110 mg, 0,22 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido 3-metóxi-2,2-dimetilpropanoico (44 mg, 0,33 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (0,123 mL, 0,880 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo 50 mg, 36% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{35}N_5O_5S$, 613,7; m/z encontrada, 614,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,33 (d, J = 5,6, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,13-6,02 (m, 1H), 4,44-4,23 (m, 2H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,12 (s,

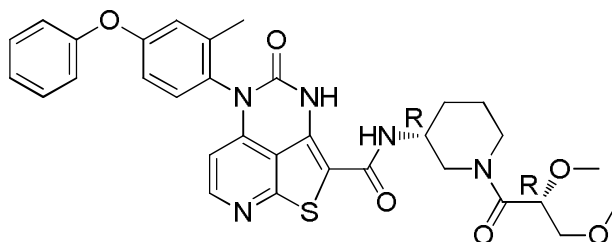
3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 189: *N*-(1-Cianoazepan-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001732] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando bromocianida no lugar de cloreto de prop-2-enoila na etapa I. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; *m/z* encontrada, 539,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 4H), 2,05-1,88 (m, 3H), 1,85-1,69 (m, 2H).

Exemplo 190: *N*-((*R*)-1-((*R*)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001733] Etapa A: (2*R*)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoato de metila. A

uma solução de ciclopropanocarboxilato de metila (1,0 g, 9,8 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado $\text{Mg}_2(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ (4,05 g, 11,7 mmol) à temperatura ambiente e aquecida até 40°C por 16 h. A mistura reacional foi filtrada, lavada com DCM e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo incolor (900 mg, 69%).

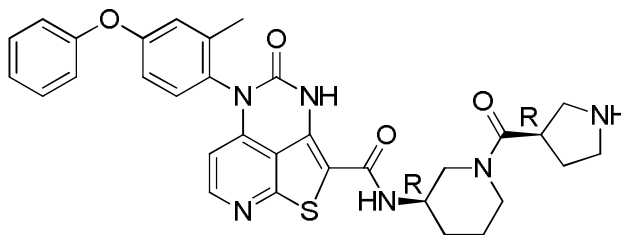
[001734] Etapa B: (2R)-2,3-Dimetoxipropanoato de metila. A uma solução de (2R)-2-hidróxi-3-metoxipropanoato de metila (900 mg, 6,7 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados iodeto de metila (1,90 g, 13,4 mmol) e Ag_2O (2,32 g, 10,0 mmols) à temperatura ambiente. A reação foi aquecida até 40°C por 16 h, filtrada, lavada com DCM e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo incolor (400 mg, 40%).

[001735] Etapa C: Ácido (2R)-2,3-dimetoxipropanoico. Uma solução de (2R)-2,3-dimetoxipropanoato de metila (400 mg, 2,7 mmol), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (454 mg, 10,8 mmol) em dimetoximetano (4 mL) e H_2O (1 mL) reagiu à temperatura ambiente por 16 h. O pH foi ajustado até pH < 7, extraída com DCM, concentrada para remover o DCM, que produziu o composto do título como um óleo incolor como uma solução em dimetoximetano (3,0 g).

[001736] ETAPA D: N-((R)-1-((R)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-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 ácido (2R)-2,3-dimetoxipropanoico (50 mg, 0,37 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado dicloreto de oxalila (2 mL) e reagiu a 60°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e dissolvida em DCM (5 mL). A mistura foi adicionada à solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 80 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (40 mg, 0,40 mmol) em DCM (5 mL) e reagiu à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi arrefecida bruscamente com H_2O , extraída com DCM, seca em

Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (30 mg, 30%). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₆S, 615,7; m/z encontrada, 616,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,41-8,27 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,15-7,02 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 4,68-4,47 (m, 3H), 4,41-3,89 (m, 3H), 3,77-3,55 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,52-3,12 (m, 1H), 3,01-2,77 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 3H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,78-1,49 (m, 2H).

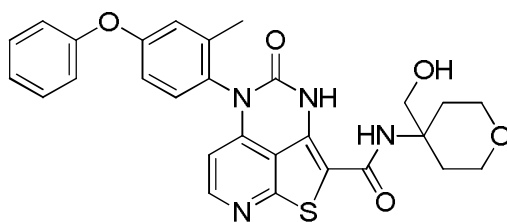
Exemplo 191: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001737] Etapa A:3-((R)-3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 300 mg, 0,60 mmol), ácido (3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (258 mg, 1,20 mmol), HATU (456 mg, 1,20 mmol) e trietilamina (121 mg, 1,20 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (350 mg, 83% de rendimento).

[001738] Etapa B:5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((*R*)-1-((*R*)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 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)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (350 mg, 0,50 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado HCl (37%, 2 mL) e reagiu à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ (20 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo (200 mg, 67% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; *m/z* encontrada, 597,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,43 (s, 1H), 8,36-8,30 (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), 6,13-6,03 (m, 1H), 4,52-4,33 (m, 1H), 4,24-3,87 (m, 2H), 3,75-3,61 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 3H), 3,09-2,62 (m, 2H), 2,40-2,15 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 5H), 1,92-1,50 (m, 3H).

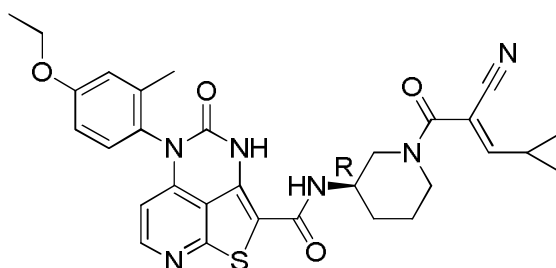
Exemplo 192: *N*-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001739] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando (4-aminotetra-hiropiran-4-il)metanol no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₅S, 530,6; *m/z* encontrada, 531,7⁺. RMN ¹H

(400 MHz, DMSO-d₆) (δ 10,14 (s, 1H), 8,35-8,23 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,00-5,86 (m, 1H), 5,08-4,90 (m, 1H), 3,71-3,52 (m, 6H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,68-1,56 (m, 2H).

Exemplo 193: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



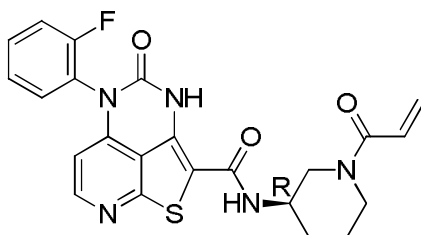
[001740] Etapa A:Etapa A:4-Etóxi-2-metil-1-nitrobenzeno. A uma mistura de 3-metil-4-nitrofenol (5,0 g, 33 mmol) e K₂CO₃ (13,6 g, 98,6 mmols) em DMF (25 mL) foi adicionado bromoetano (8,9 g, 82 mmols) e a reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura reacional e um sólido amarelo precipitou. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para produzir o composto do título (4,5 g, 76% de rendimento) como um sólido amarelo.

[001741] Etapa B:(R)-5-(4-Etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 4-etóxi-2-metil-1-nitrobenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001742] Etapa C:(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma suspensão agitada de (R)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazacenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,22 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (36 mg, 0,26 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol) e di-isopropiletilamina (60 mg, 0,46 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secar e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido marrom (73 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,60-6,47 (m, 1H), 6,04-5,97 (m, 1H), 4,27-3,88 (m, 5H), 3,25-3,00 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,09-1,49 (m, 6H), 1,46-1,35 (m, 3H), 1,25-1,13 (m, 2H), 1,04-0,70 (m, 2H).

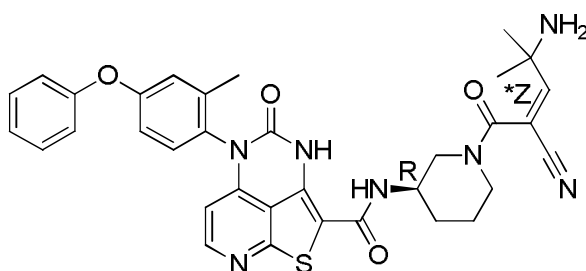
Exemplo 194: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida.



[001743] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₀FN₅O₃S, 465,5; m/z encontrada, 466,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,37 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H),

8,24-8,03 (m, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,87-6,64 (m, 1H), 6,15-5,97 (m, 2H), 5,65 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,55-4,11 (m, 1H), 4,10-3,88 (m, 1H), 3,79-3,69 (br, 1H), 3,14-2,90 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,83-1,52 (m, 2H), 1,52-1,29 (m, 1H).

Exemplo 195: (R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-ciano-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

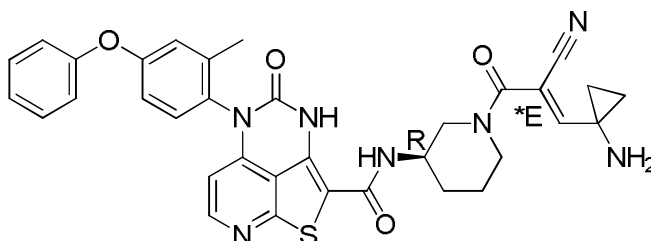


[001744] Etapla A:(4-Ciano-2-metil-5-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato de (R,Z)-*terc*-butila. Uma solução de ((R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 300 mg, 0,53 mmol), N-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)carbamato de *terc*-butila (297 mg, 1,59 mmol), piperidina (0,5 mL), ácido acético (0,2 mL), dioxano (15 mL), e peneiras moleculares de 4A (1 g) foram adicionados a um frasco e agitada a 100°C dur ante 1 h sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (188 mg, 48,2% de rendimento).

[001745] Etapla B:(R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-ciano-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-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 (4-ciano-2-metil-5-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-

acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)carbamato de (*R,Z*)-*terc*-butila (188 mg, 0,255 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado HCl concentrado (5 mL) e agitada à temperatura ambiente por 10 min. A mistura foi concentrada até a secura, diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (151 mg, 90,6% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₃N₇O₄S, 635,7; m/z encontrada, 636,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28-8,20 (m, 1H), 7,83-7,63 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,01-5,95 (m, 1H), 4,30-3,73 (m, 3H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 4H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 6H).

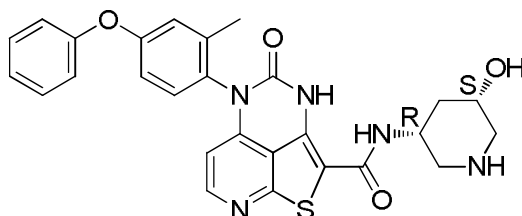
Exemplo 196: (*R,E*)-*N*-(1-(3-(1-Aminociclopropil)-2-cianoacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001746] Etapa A: (1-(2-Ciano-3-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)ciclopropil)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila. Uma solução de ((*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 150 mg, 0,26 mmol), *N*-(1-formilciclopropil)carbamato de *terc*-butila (147 mg, 0,795 mmol), piperidina (0,3 mL), ácido acético (0,1 mL), dioxano (10 mL) e peneiras moleculares de 4A (1 g) foi agitada a 100°C durante uma hora sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura

e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (153 mg, 78,5% de rendimento). [001747] Etapa B: (R,E)-N-(1-(3-(1-Aminociclopropil)-2-cianoacrilil)pi-peridin-3-il)-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 (1-(2-ciano-3-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il)ciclopropil)carbamato de (R,E)-*terc*-butila (153 mg, 0,21 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado TFA (1 mL) e foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. A mistura foi concentrada até a secura, diluída com DCM, lavada com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido marrom (68 mg, 51% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₁N₇O₄S, 633,7; m/z encontrada, 634,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,36-8,18 (m, 1H), 7,59-7,18 (m, 4H), 7,18-6,85 (m, 5H), 6,03-5,84 (m, 1H), 4,66-4,39 (m, 1H), 4,12-3,69 (m, 2H), 3,07-2,67 (m, 2H), 2,10-1,77 (m, 6H), 1,77-1,48 (m, 3H), 1,39-1,11 (m, 2H).

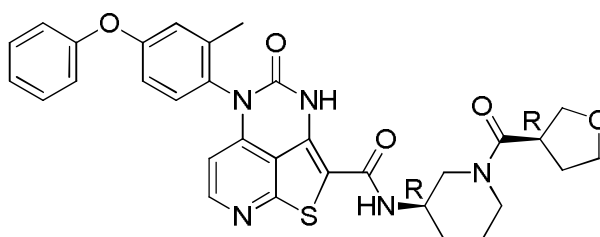
Exemplo 197: N-((3R,5S)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001748] O composto do título foi preparado usando o Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, usando (3R,5S)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 2) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa

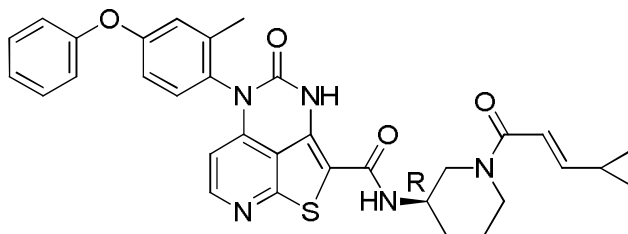
G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_4S$, 515,6; m/z encontrada, 516,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37-8,27 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H).

Exemplo 198: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((*R*)-1-((*R*)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



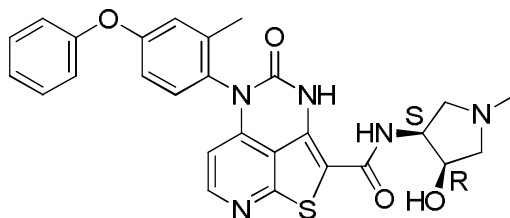
[001749] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 90 mg, 0,18 mmol), ácido (3*R*)-tetra-hidrofuran-3-carboxílico (88 mg, 0,76 mmol), HATU (168 mg, 0,44 mmol) e trietilamina (45 mg, 0,45 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de H_2O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (52 mg, 48% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{31}N_5O_5S$, 597,7; m/z encontrada, 598,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35-8,27 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,11-6,00 (m, 1H), 4,52-4,29 (m, 1H), 4,21-3,79 (m, 6H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 1H), 2,87-2,69 (m, 1H), 2,39-2,14 (m, 1H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,88-1,50 (m, 3H).

Exemplo 199: (R,E)-N-(1-(3-Ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



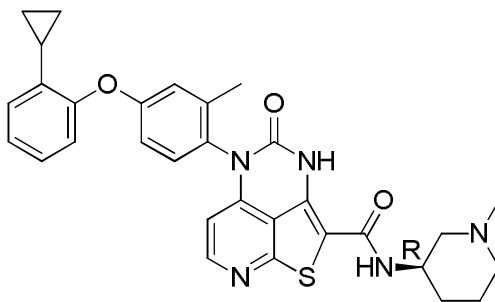
[001750] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 100 mg, 0,2 mmol) e ácido (E)-3-ciclopropilprop-2-enoico (500 mg, 4,5 mmols) em DMF anidro (5 mL) foram adicionados HATU (228 mg, 0,600 mmol) e di-isopropiletilamina (130 mg, 1,0 mmol) e foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (41 mg, 34% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{31}N_5O_4S$, 593,7; m/z encontrada, 594,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,51-9,41 (m, 1H), 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,52-6,33 (m, 2H), 6,00 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,63-3,27 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 5H), 0,96-0,82 (m, 2H), 0,76-0,42 (m, 2H).

Exemplo 200: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Hidróxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001751] A uma solução de *N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 241, 100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,597 mmol) e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (53 mg, 50% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₄S, 515,6; m/z encontrada, 516,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,17 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,04-5,93 (m, 1H), 4,57-4,37 (m, 2H), 3,14-2,94 (m, 2H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Exemplo 201: (*R*)-5-(4-(2-Ciclopropilfenóxi)-2-metilfenil)-*N*-(1-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



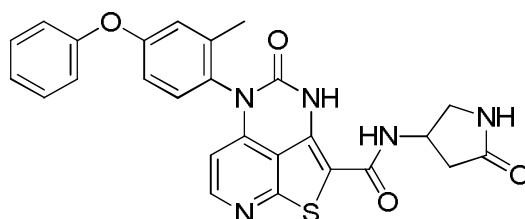
[001752] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Ciclopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-ciclopropilfenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001753] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Ciclopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

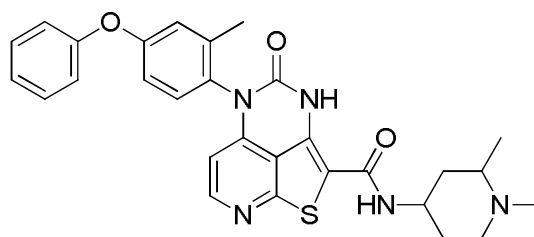
A uma solução de (R)-5-(4-(2-ciclopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado formaldeído (30 mg, 1,0 mmol, 37% em peso, em H₂O) e, após agitação à temperatura ambiente durante 10 min, NaBH(OAc)₃ (78 mg, 0,37 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida, o pH foi ajustado até pH > 7 com solução aquosa de NaOH 2 M, e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (45 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₃S, 553,7; m/z encontrada, 554,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 7,02-6,89 (m, 3H), 6,86-6,76 (m, 1H), 5,89 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 6H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 2H), 0,67-0,57 (m, 2H).

Exemplo 202: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001754] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-aminopirrolidin-2-ona no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₅O₄S, 499,5; *m/z* encontrada, 500,7⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,25-8,16 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,01-7,98 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,93-5,84 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,01 (s, 3H).

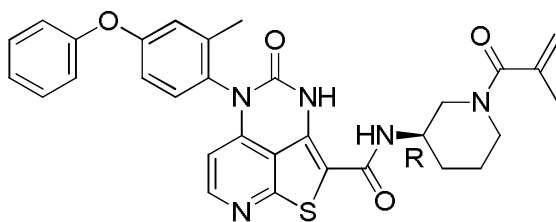
Exemplo 203: *N*-(1,2-Dimetilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001755] A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-*N*-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 258, 150 mg, 0,29 mmol) e formaldeído (0,6 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (30 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (186

mg, 0,878 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (110 mg, 71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrada, 528,7⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) δ 8,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 3H), 6,97-6,85 (m, 1H), 5,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,90 – 3,64 (m, 2H), 2,98-2,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,69-1,53 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

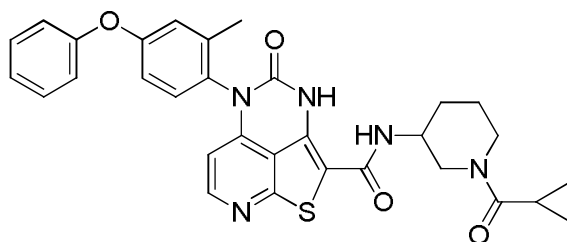
Exemplo 204: (R)-N-(1-Metacriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001756] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido 2-metilprop-2-enoico (52 mg, 0,60 mmol), HATU (148 mg, 0,390 mmol) e di-isopropiletilamina (77 mg, 0,60 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido marrom (105 mg, 66,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 568,7⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) δ 8,27-8,22 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,97-5,91 (m, 1H), 5,17-4,93 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 2H), 3,08-2,62 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 3H), 1,96-

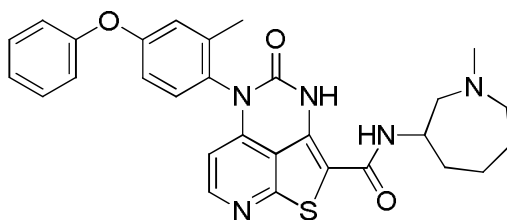
1,88 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H).

Exemplo 205: *N*-(1-(Ciclopropanocarbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001757] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando cloridrato de 1-(ciclopropilcarbonil)-3-piperidinamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; *m/z* encontrada, 568,0+. RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 63,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 38,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,95 - 1,08 (m, 3H), 0,99 - 0,69 (m, 4H).

Exemplo 206: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-metilazepan-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

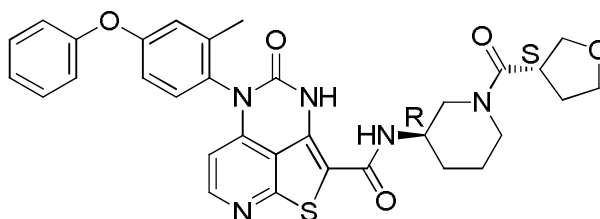


[001758] Etapa A:*N*-(Azepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-

di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3-aminoazepano-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001759] Etapa B:5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-metilazepan-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de *N*-(azepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH foi adicionado NaBH(OAc)₃ (124 mg, 0,585 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (70 mg, 63% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,50 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,97 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,27-3,12 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,74-1,62 (m, 1H).

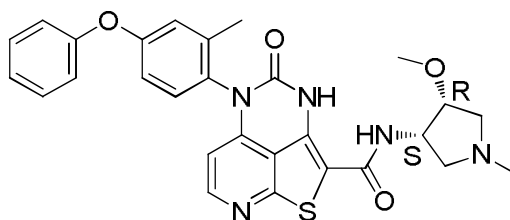
Exemplo 207: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((*R*)-1-((*S*)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001760] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pipe-

ridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 120 mg, 0,24 mmol), ácido (3*S*)-tetra-hidrofuran-3-carboxílico (100 mg, 0,86 mmol), HATU (150 mg, 0,40 mmol), e trietilamina (80 mg, 0,79 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (57 mg, 40% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₁N₅O₅S, 597,7; *m/z* encontrada, 598,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,19-7,09 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,04-5,98 (m, 1H), 4,60-4,31 (m, 1H), 4,26-4,08 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,85-3,66 (m, 4H), 3,52-3,37 (m, 1H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,81-2,59 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 6H), 1,89-1,73 (m, 1H), 1,73-1,41 (m, 2H).

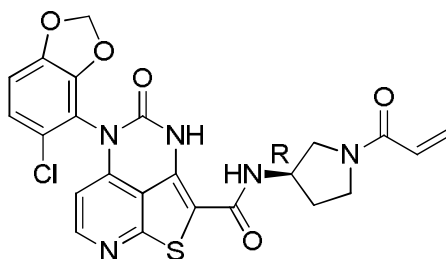
Exemplo 208: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001761] A uma solução de *N*-((3*S*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 211, 100 mg, 0,19 mmol) e formaldeído (0,4 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (123 mg, 0,582 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto

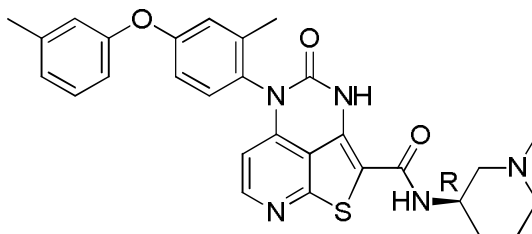
do título como um sólido amarelo (54 mg, 52% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_4S$, 529,6; m/z encontrada, 530,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) δ 8,23 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,94-6,85 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 209: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001762] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-amina e 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{18}ClN_5O_5S$, 511,9; m/z encontrada, 512,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,70-6,52 (m, 1H), 6,32-6,23 (m, 2H), 6,13-6,07 (m, 2H), 5,82-5,67 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,01-3,51 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 1H).

Exemplo 210: (R)-5-(2-Metil-4-(*m*-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001763] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-(*m*-tolilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

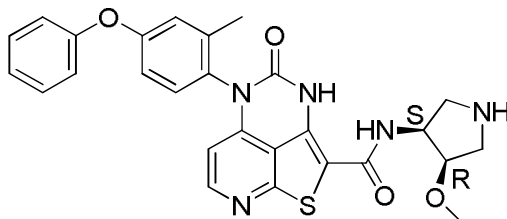
O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando *m*-cresol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001764] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-(*m*-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A

uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(*m*-tolilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (88 mg, 0,17 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (73 mg, 0,34 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi diluída com DCM (50 mL), MeOH (5 mL), e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (62 mg, 65% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,26 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,05 (br, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,83 (m,

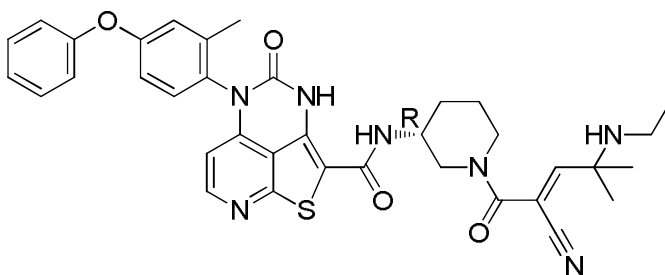
2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H).

Exemplo 211: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001765] O composto do título foi preparado usando etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 11) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₄S, 515,6; m/z encontrada, 516,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 212: (*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



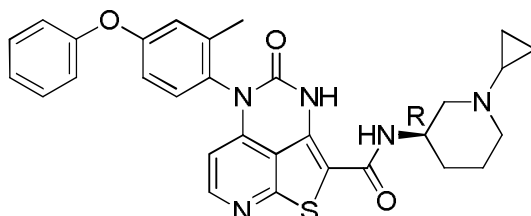
[001766] Etapa A:3-Bromo-3-metilbutanal. A uma solução de 3-metilbutanal (1,0 g, 12 mmols) em Et₂O (10 mL) foi lentamente adicionado o complexo de bromo-1,4-dioxano (1,44 g, 5,81 mmols) durante o resfriamento com água gelada. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida, solução aquosa de Na₂S₂O₄ a 10% foi adicionada. Após agitação à temperatura ambiente durante 30 min, a mistura foi extraída com Et₂O. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo (1,1 g, 56%).

[001767] Etapa B:3-(Etilamino)-3-metilbutanal. A uma solução de 3-bromo-3-metilbutanal (650 mg, 3,94 mmol) em Et₂O (10 mL) foi adicionada etilamina (0,773 mL, 11,8 mmol) durante o resfriamento com água gelada. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida concentrada até a secura e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[001768] Etapa C:(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 98 mg, 0,17 mmol), 3-(etilamino)-3-metilbutanal (60 mg, 0,52 mmol) e piperidina (0,0085 mL, 0,086 mmol) em C₃CN (5 mL) foi agitada a 60°C de um dia para o outro, concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (20 mg, 17% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₇N₇O₄S, 663,8; m/z encontrada, 664,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,12-8,03 (m, 1H), 7,63-7,51 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,64-3,56

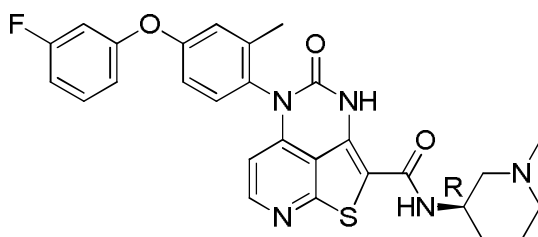
(m, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 5H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 6H), 1,18-1,12 (m, 3H).

Exemplo 213: (R)-N-(1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001769] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol), (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (209 mg, 1,20 mmol), NaBH₃CN (38 mg, 0,60 mmol), e ácido acético (2 gotas) em MeOH (10 mL) foi aquecida a 55°C de um dia para o outro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (76 mg, 41% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₃S, 539,6; m/z encontrada, 540,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,30 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,09-6,06 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 4H).

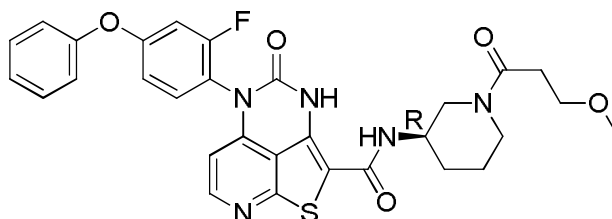
Exemplo 214: (R)-5-(4-(3-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001770] Etapa A: (R)-5-(4-(3-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3-fluorofenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001771] Etapa B: (R)-5-(4-(3-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(3-fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (96 mg, 0,19 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (78 mg, 0,37 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. À mistura foi adicionado DCM (50 mL), MeOH (5 mL) e água (30 mL) e a camada orgânica foi coletada, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (58 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₃S, 531,6; m/z encontrada, 532,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (br, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 1H).

Exemplo 215: (R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



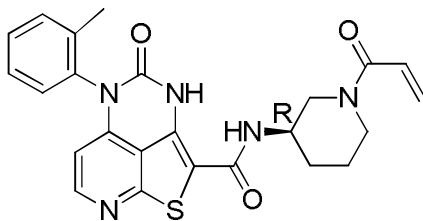
[001772] Etapa A:2-Fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno. A uma solução de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,0 g, 13 mmols), ácido fenilborônico (2,33 g, 19,1 mmols), Cu(OAc)₂ (4,62 g, 25,5 mmols), e trietilamina (6,44 g, 6,37 mmols) em DCM (60 mL) foram adicionadas peneiras moleculares de 4A (pó < 50 µm, 2 g). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob N₂ de um dia para o outro, em seguida filtrada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (2,7 g, 91% de rendimento).

[001773] Etapa B:(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-1-nitro-4-fenoxibenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001774] Etapa C:(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (27 mg, 0,26 mmol), HATU (227 mg, 0,596 mmol) e trietilamina (60 mg, 0,60

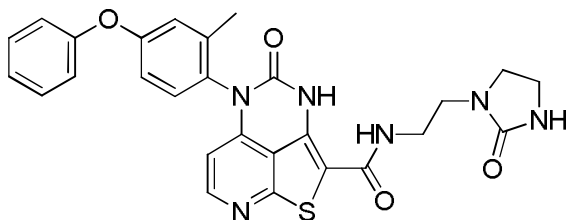
mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (103 mg, 58,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}FN_5O_5S$, 589,6; m/z encontrada, 590,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22-7,89 (m, 1H), 7,65-7,51 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 3H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,49-4,08 (m, 1H), 3,97-3,62 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 3H), 3,05-2,80 (m, 1H), 2,68-2,49 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,81-1,51 (m, 2H), 1,49-1,26 (m, 1H).

Exemplo 216: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



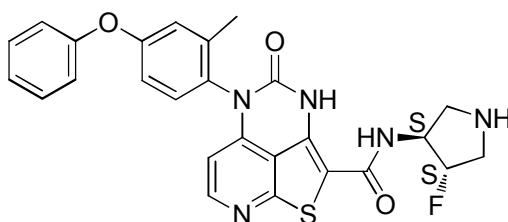
[001775] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina para a etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_3S$, 461,5; m/z encontrada, 462,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD $_3$ OD) (δ 8,29 (d, J = 5,5, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,86-6,71 (m, 1H), 6,25-6,14 (m, 1H), 5,96 (d, J = 5,5, 1H), 5,76-5,67 (m, 1H), 4,56-4,26 (m, 1H), 4,21-3,90 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,80-1,22 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Exemplo 217: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001776] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_6O_4S$, 528,6; m/z encontrada, 528,9⁺. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,55 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 3H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 4H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).

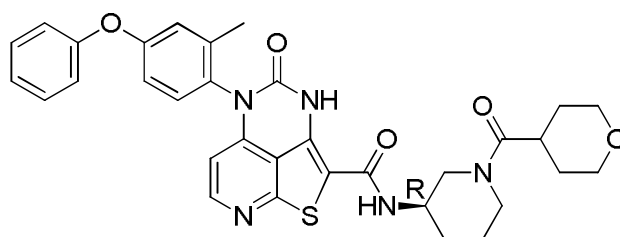
Exemplo 218: N-((3S,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001777] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3S,4S)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para

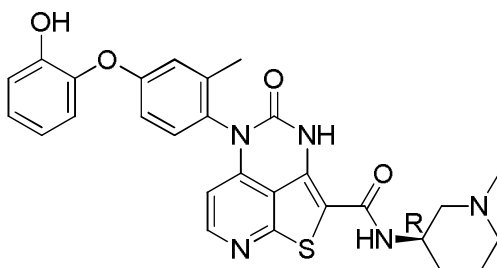
$C_{26}H_{22}FN_5O_3S$, 503,5; m/z encontrada, 504,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,12-,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,28-5,11 (m, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 219: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(tetra-hidro-2H-pi-ran-4-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenafti-leno-2-carboxamida.



[001778] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 90 mg, 0,18 mmol), ácido tetra-hidropiran-4-carboxílico (88 mg, 0,67 mmol), HATU (168 mg, 0,442 mmol) e trietilamina (45 mg, 0,45 mmol) em DMF (5 mL) reagiu à temperatura ambiente durante duas horas. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de H_2O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como sólido esbranquiçado (57 mg, 53% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{33}N_5O_5S$, 611,7; m/z encontrada, 612,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,56-4,26 (m, 1H), 4,21-3,81 (m, 4H), 3,61-3,38 (m, 2H), 3,20-2,93 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 2H).

Exemplo 220: (R)-5-(4-(2-Hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001779] Etapa A: 3-Amino-4-((4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila. Uma solução de 4-((4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)amino)-2-cloronicotinonitrila (Intermediário 25) (2,54 g, 5,45 mmols), 2-sulfanilacetato de metila (1,157 g, 10,90 mmols) e NaOMe (589 mg, 10,9 mmols) em MeOH (15 mL) foi agitada sob refluxo por 16 horas. A mistura foi concentrada até a secura e dispersa entre DCM e água. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional (1,345 g, 46% de rendimento).

[001780] Etapa B: 5-(4-(2-((*tert*-Butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. Uma solução de 4-((4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)amino)-3-metiltieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (1,345 g, 2,511 mmols) e CDI (1,221 g, 7,530 mmols) em dioxano (15 mL) foi agitada sob refluxo por 3 horas, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (1,03 g, 73,0% de rendimento).

[001781] Etapa C: Ácido 5-(4-(2-hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. Uma solução de 5-(4-(2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (1,03 g, 1,83 mmol) e LiOH•H₂O (385 mg, 9,18 mmols) em THF/MeOH/água

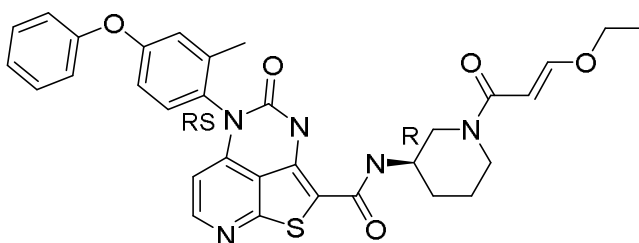
(10 mL/4 mL/4 mL) foi agitada sob refluxo por 4 horas, concentrada sob vácuo até a metade do volume e o pH foi ajustado até 6 usando AcOH. O precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título (702 mg, 88,0% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001782] ETAPA D:(R)-5-(4-(2-Hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido 5-(4-(2-hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (702 mg, 1,62 mmol) e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (649 mg, 3,24 mmols) em DMF (3 mL) foram adicionados HATU (1,232 g, 3,240 mmols) e trietilamina (328 mg, 3,24 mmols) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi dissolvido em MeOH (20 mL) e HCl concentrado (2 mL). A mistura foi concentrada até a secura e dispersa entre DCM e solução aquosa de NH₃ 10%, a camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e usada na etapa seguinte sem purificação adicional (610 mg, 73% de rendimento).

[001783] ETAPA E:(R)-5-(4-(2-Hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (316 mg, 0,613 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (260 mg, 1,23 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), água (30 mL), e uma solução aquosa de NH₄OH (2 mL). A camada orgânica foi separada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (82 mg, 25% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para

$C_{28}H_{27}N_5O_4S$, 529,6; m/z encontrada, 530,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64 (br, 1H), 8,36-8,24 (m, 1H), 8,14-7,94 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,94-5,82 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 1H).

Exemplo 221: (R,E)-N-(1-(3-Etoxiacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

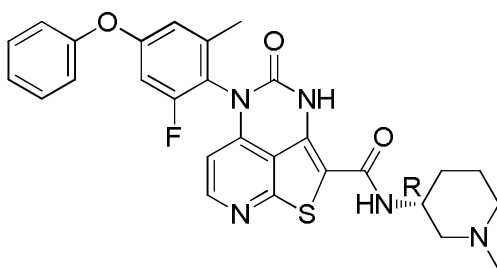


[001784] Etapa A:Ácido (E)-3-etoxiprop-2-enoico. Uma solução de (E)-3-etoxiprop-2-enoato de etila (5,0 g, 0,035 mmol) foi dissolvida em solução de NaOH 2 M (40 mL) e refluxada durante 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, o pH foi ajustado até pH 3 com HCl 4 M aquoso e foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi tratada com carvão vegetal ativado e sulfato de sódio, foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido castanho (1,8 g, 44% de rendimento).

[001785] Etapa B:(R,E)-N-(1-(3-Etoxiacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido (EZ)-3-etoxiprop-2-enoico (81 mg, 0,70 mmol) e cloreto de tionila (1 mL) foi submetida a refluxo durante duas horas e concentrada até a secura para produzir o produto bruto cloreto de (EZ)-3-etoxiprop-2-enoila. A uma solução gelada e agitada de cloreto de (EZ)-3-etoxiprop-2-enoila em DCM (5 mL) foi adicionada (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-

tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 300 mg, 0,60 mmol) e trietilamina (182 mg, 1,80 mmol). A mistura foi aquecida e agitada à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada e a solução foi extraída com DCM. A camada orgânica foi concentrado até a secura e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (80 mg, 22% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{31}N_5O_5S$, 597,7; m/z encontrada, 598,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35-8,20 (m, 1H), 7,60-7,42 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 1H), 6,09-5,98 (m, 1H), 5,88-5,76 (m, 1H), 4,63-4,13 (m, 1H), 4,09-3,72 (m, 4H), 3,18-3,01 (m, 1H), 3,00-2,66 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,33-1,21 (m, 3H)).

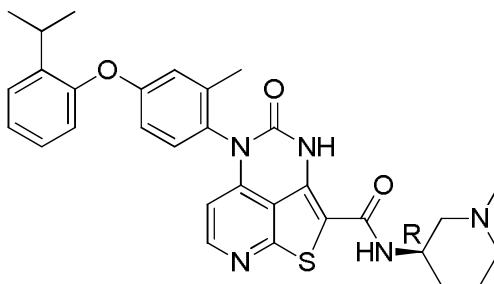
Exemplo 222: (R)-5-(2-Fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001786] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-6-metil-4-fenoxianilina (Intermediário 9) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}FN_5O_3S$, 531,6; m/z encontrada, 532,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,10 (d,

$J = 5,5$ Hz, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 1H).

Exemplo 223: (R)-5-(4-(2-Isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

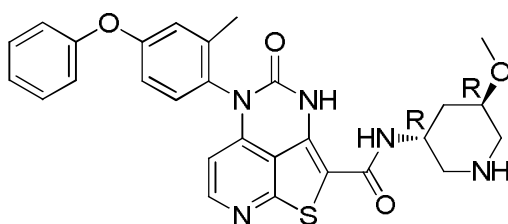


[001787] Etapa A:(R)-5-(4-(2-Isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-isopropilfenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001788] Etapa B:(R)-5-(4-(2-Isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (6 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (118 mg, 0,555 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (63 mg, 54% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₃N₅O₃S, 555,7; m/z encontrada, 556,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,35-

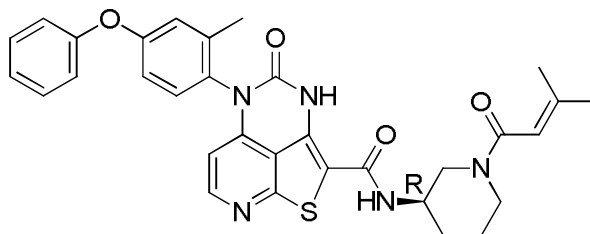
8,21 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,90-2,66 (m, 5H), 2,14-2,06 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplo 224: *N*-((3*R*,5*R*)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



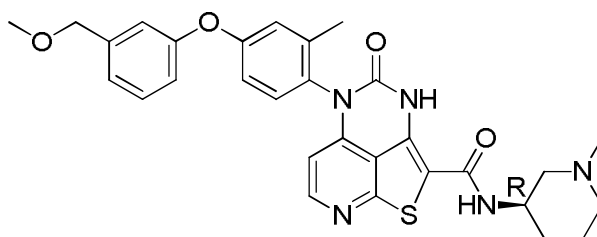
[001789] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*R*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 6) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_4S$, 529,6; m/z encontrada, 530,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 5,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 1H).

Exemplo 225: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metilbut-2-enoil)pi-peridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001790] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,30 mmol) e ácido 3-metilbut-2-enoico (60 mg, 0,60 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados HATU (228 mg, 0,600 mmol) e trietilamina (61 mg, 0,60 mmol) e foi agitado à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (117 mg, 66,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{31}N_5O_4S$, 581,7; m/z encontrada, 582,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,22 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,11-8,00 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,94 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,90-5,81 (m, 1H), 4,44-4,10 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 6H), 1,72-1,51 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 1H).

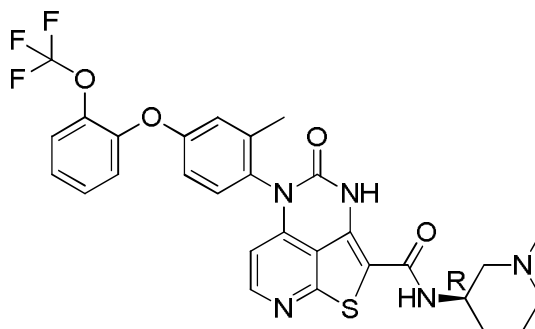
Exemplo 226: (R)-5-(4-(3-(Metoximetil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001791] Etapa A: 4-[3-(Metoximetil)fenoxi]-2-metilanilina. A uma solução de 1-bromo-3-(metoximetil)benzeno (2,6 g, 13 mmols) e 4-amino-3-metilfenol (1,6 g, 13 mmols) em C₃CN (50 mL) foram adicionados K₂CO₃ (7,10 g, 51,5 mmols), (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (369 mg, 2,59 mmols) e CuI (247 mg, 1,30 mmol) e ela foi colocada em N₂ e foi agitada a 80°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura, extraída com EtOAc/H₂O, a camada orgânica foi coletada e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (500 mg, 16% de rendimento).

[001792] Etapa B: (R)-5-(4-(3-(Metoximetil)fenóxi)-2-metilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-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 usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 4-[3-(metoximetil)fenoxi]-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₄S, 557,7; *m/z* encontrada, 558,2+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,71-9,44 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,25-8,04 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,79-4,61 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,73-3,41 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,76-2,61 (m, 1H), 2,60-2,28 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 4H), 2,00-1,83 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 1H).

Exemplo 227: (R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

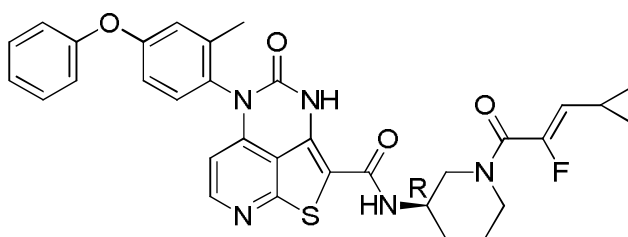


[001793] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-(trifluorometóxi)fenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001794] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (107 mg, 0,183 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (78 mg, 0,37 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (66 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆F₃N₅O₄S, 597,6; m/z encontrada, 598,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,12-7,99 (m, 1H), 7,58-

7,50 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 2,87-2,87 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 1H).

Exemplo 228: (R,Z)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



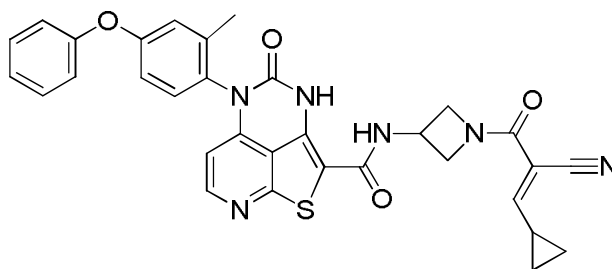
[001795] Etapa A: 2-Dietoxifosforil-2-fluoroacetato de etila. Uma solução de 2-bromo 2-fluoroacetato de etila (5,0 g, 27 mmols) e trifenilfosfito (13 mL) foi aquecida a 130°C por 23 h. A mistura resultante foi destilada sob pressão reduzida (1,4 mbar, 75-110°C) para produzir o composto do título como um óleo amarelado (6 g, 92%).

[001796] Etapa B: Ácido (Z)-3-ciclopropil-2-fluoroprop-2-enoico. Uma solução de 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etila (2,0 g, 8,3 mmols) em THF (5 mL) foi resfriada até 0°C em um banho de gelo. NaH (198 mg, 8,26 mmols) foi adicionado e agitado durante 30 min, em seguida, ciclopropanocarbaldeído (0,579 g, 8,26 mmols) foi lentamente adicionado a uma mistura reacional, a qual foi deixada aquecer até a temperatura ambiente por duas horas. A reação foi agitada pela adição de DCM e água. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca em MgSO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em dioxano (5 mL), e água (5 mL) e NaOH (1,321 g, 33,03 mmol) foram adicionados e agitado durante 10 min, em seguida, ele foi acidificado com solução aquosa de HCl 2 M até pH ~ 2 e extraído com DCM.

As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 anidro e concentradas até a secura para produzir o composto do título (0,72 g, 67% de rendimento).

[001797] Etapa C: (R,Z)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (Z)-3-ciclopropil-2-fluoroprop-2-enoico (73 mg, 0,56 mmol), HATU (213 mg, 0,560 mmol) e trietilamina (142 mg, 1,40 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (50 mg, 29% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$, 611,7; m/z encontrada, 612,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ 10,21 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 21,0, 10,5$ Hz, 1H), 4,35-4,05 (m, 1H), 3,96-3,71 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 1H), 0,87-0,72 (m, 2H), 0,50-0,31 (m, 2H).

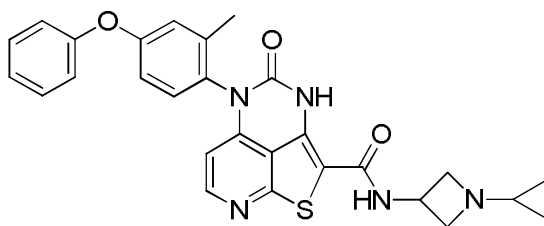
Exemplo 229: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001798] A uma solução de DMF (2 mL) foi adicionada N-(azetidin-3-il)-

5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 252, 100 mg, 0,21 mmol), ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (58 mg, 0,42 mmol), HATU (121 mg, 0,318 mmol) e di-isopropiletilamina (0,072 mL, 0,42 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (63 mg, 50% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₂₆N₆O₄S, 590,7; m/z encontrada, 591,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) (δ 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 2H), 0,96-0,89 (m, 2H).

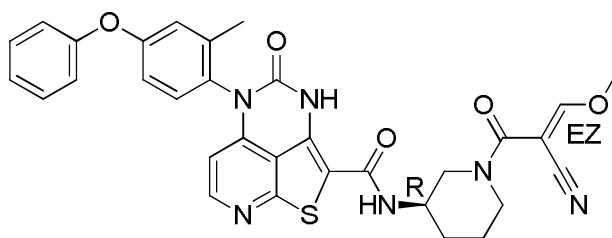
Exemplo 230: *N*-(1-Ciclopropilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001799] A uma solução de *N*-(azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 252, 150 mg, 0,30 mmol) e (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (0,5 mL) em MeOH (10 mL) foi adicionado ácido acético (1 mL), seguido de cianoboro-hidreto de sódio (93 mg, 1,5 mmol). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 3 h, a reação foi alcalinizada até pH 14 com uma solução aquosa de NaOH 6 M, em seguida concentrada até a se-

cura e purificada por cromatografia em coluna flash para obter o composto do título como um sólido amarelo (61 mg, 40% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_3S$, 511,6; m/z encontrada, 512,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,45-8,25 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 3H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,18-6,06 (m, 1H), 4,70-4,52 (m, 1H), 3,89-3,69 (m, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 0,57-0,48 (m, 2H), 0,46-0,37 (m, 2H).

Exemplo 231: (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-metoxiacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

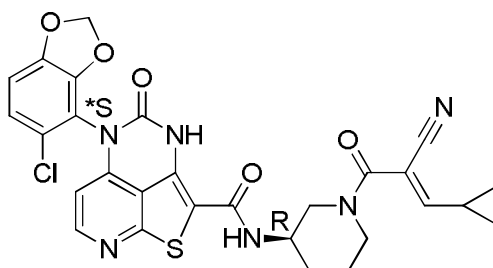


[001800] Etapa A:Ácido (EZ)-2-ciano-3-metoxiprop-2-enoico. Uma solução de ácido 2-cianoacético (800 mg, 9,4 mmols) em trimetoximetano (10 mL) e anidrido acético (2 mL) foi aquecida sob refluxo e sob N_2 de um dia para o outro, e então ela foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em THF/ H_2O (10 mL/10 mL) e $LiOH \cdot H_2O$ (790 mg, 18,8 mmols) foi adicionado e foi agitado à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi extraída com EtOAc e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido amarelo (500 mg, 42% de rendimento).

[001801] Etapa B:(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-metoxiacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,40 mmol), ácido (EZ)-2-ciano-3-metoxiprop-2-enoico (102 mg, 0,800 mmol), trietilamina (81 mg, 0,80

mmol) e HATU (304 mg, 0,800 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1h. Água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (40 mg, 17% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{28}N_6O_5S$, 608,7; m/z encontrada, 609,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38-8,26 (m, 1H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,99-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,48-3,30 (m, 3H), 2,16-2,05 (m, 4H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H).

Exemplo 232: (R,E)-5-(^{*}S)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



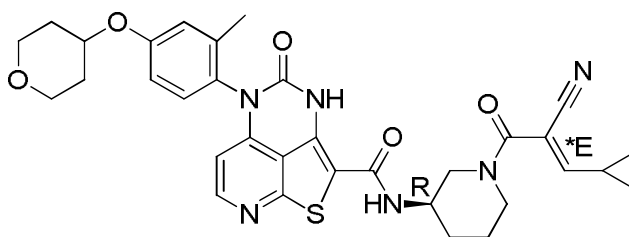
[001802] Etapa A:(R)-5-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 5-clorobenzo[d]dioxol-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G e o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$, 471,92; m/z encontrada, 472,0⁺.

[001803] Etapa B:(R,E)-5-(^{*}S)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-

ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(5-clorobenzo[*d*]dioxol-4-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (110 mg, 0,23 mmol), ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (32 mg, 0,23 mmol), trietilamina (94 mg, 0,93 mmol) e HATU (177 mg, 0,466 mmol,) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, em seguida concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido branco (27 mg, 19% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₃N₆O₅S, 591,04; *m/z* encontrada, 591,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD): δ 8,55-8,31 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,68-6,46 (m, 1H), 6,30-6,20(m, 1H), 6,20-6,07 (m, 2H), 4,18-4,03 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,26-3,07 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 2H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 2H), 0,97-0,83 (m, 2H).

Exemplo 233: (*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-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.

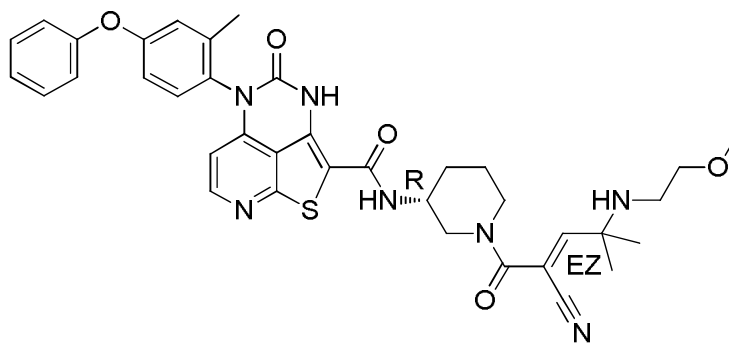


[001804] Etapla A: (*R*)-5-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado sob condições análogas às descritas no Método 1, etapas D-H no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-(2-metil-4-tetra-hiropiran-4-iloxianilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 31) no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-

carbonitrila na etapa D, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001805] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-((tetra-hiro-2*H*-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,197 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (54 mg, 0,39 mmol), HATU (97 mg, 0,26 mmol) e DIPEA (68 µL, 0,39 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (77 mg, 62% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₄N₆O₅S, 626,7; m/z encontrada, 627,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36-8,27 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,58-6,49 (m, 1H), 6,07-6,00 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,27-4,10 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 4H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,23-3,03 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 5H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 2H), 1,03-0,90 (m, 1H), 0,90-0,76 (m, 1H).

Exemplo 234: (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001806] Etapa A:2-(2-Metoxietilamino)-2-metilpropan-1-ol. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 2-amino-2-metilpropan-1-ol (1,0 g, 11 mmols), 1-bromo-2-metóxi-etano (1,6 g, 11 mmols), NaI (168 mg, 1,12 mmol), K₂CO₃ (3,10 g, 22,4 mmols) e C₃CN (20 mL) e a mistura foi submetida sob refluxo durante 6 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação (1,22 g, 75% de rendimento).

[001807] Etapa B:N-(2-Hidróxi-1,1-dimetiletil)-N-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 2-(2-metoxietilamino)-2-metilpropan-1-ol (1,22 g, 8,29 mmols), dicarbonato de *di-terc*-butila (2,17 g, 9,94 mmols), Na₂CO₃ (1,318 g, 12,43 mmols), THF (20 mL) e água (20 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi extraída com EtOAc, lavada com HCl aquoso 1 M, solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo (462 mg, 23% de rendimento).

[001808] Etapa C:N-(1,1-Dimetil-2-oxo-etil)-N-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butila. Uma solução de DMSO (219 mg, 2,80 mmols) em DCM (10 mL) foi resfriada até -78°C e dicloreto de oxalila (284 mg, 2,24 mmols) foi adicionado por gotejamento, e a mistura foi agitada a -78°C por 30 min, em seguida N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-N-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butila (462 mg, 1,87 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e foi adicionado por gotejamento, e a mistura foi agitada a -78°C por mais 30 min. A reação foi arrefecida bruscamente com trietilamina a -78°C e agitada nessa temperatura por 30 min. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e diluída com DCM, lavada com solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido incolor (401 mg, 87% de rendimento).

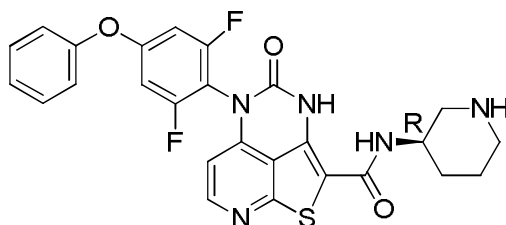
[001809] ETAPA D:(4-Ciano-2-metil-5-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-

oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)(2-metoxietil)carbamato de (R,EZ)-terc-butila.

Uma solução de *N*-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-*N*-(2-metoxietil)carbamato de *terc*-butila (200 mg, 0,815 mmol), (*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 231 mg, 0,407 mmol), piperidina (0,3 mL), AcOH (0,1 mL), dioxano (10 mL), e peneiras moleculares de 4A (1 g) foi agitada a 100°C por 1 h sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (29 mg, 9% de rendimento).

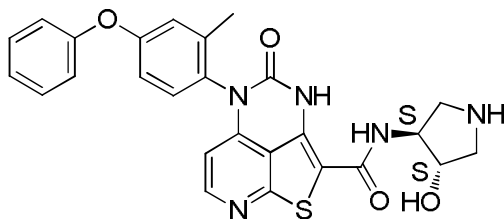
[001810] ETAPA E:(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (4-ciano-2-metil-5-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)(2-metoxietil)carbamato de (*R,EZ*)-*terc*-butila (29 mg, 0,036 mmol), HCl concentrado (2 mL) e MeOH (2 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (11 mg, 41% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₇H₃₉N₇O₅S, 693,8; m/z encontrada, 694,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35-8,29 (m, 1H), 7,93-7,63 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,60-3,95 (m, 3H), 3,89-3,75 (m, 2H), 3,70-3,56 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 4H), 3,25-3,05 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 4H), 2,06-1,83 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 6H).

Exemplo 235: (R)-5-(2,6-Difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001811] O composto do título foi preparado usando as condições descritas nas etapas A-G no Exemplo 175. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{21}F_2N_5O_3S$, 521,5; m/z encontrada, 522,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,90 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 6,00 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 4,03 - 4,16 (m, 1H), 3,32 - 3,39 (m, 1H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 2,78 - 2,94 (m, 2H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,54 - 1,78 (m, 2H).

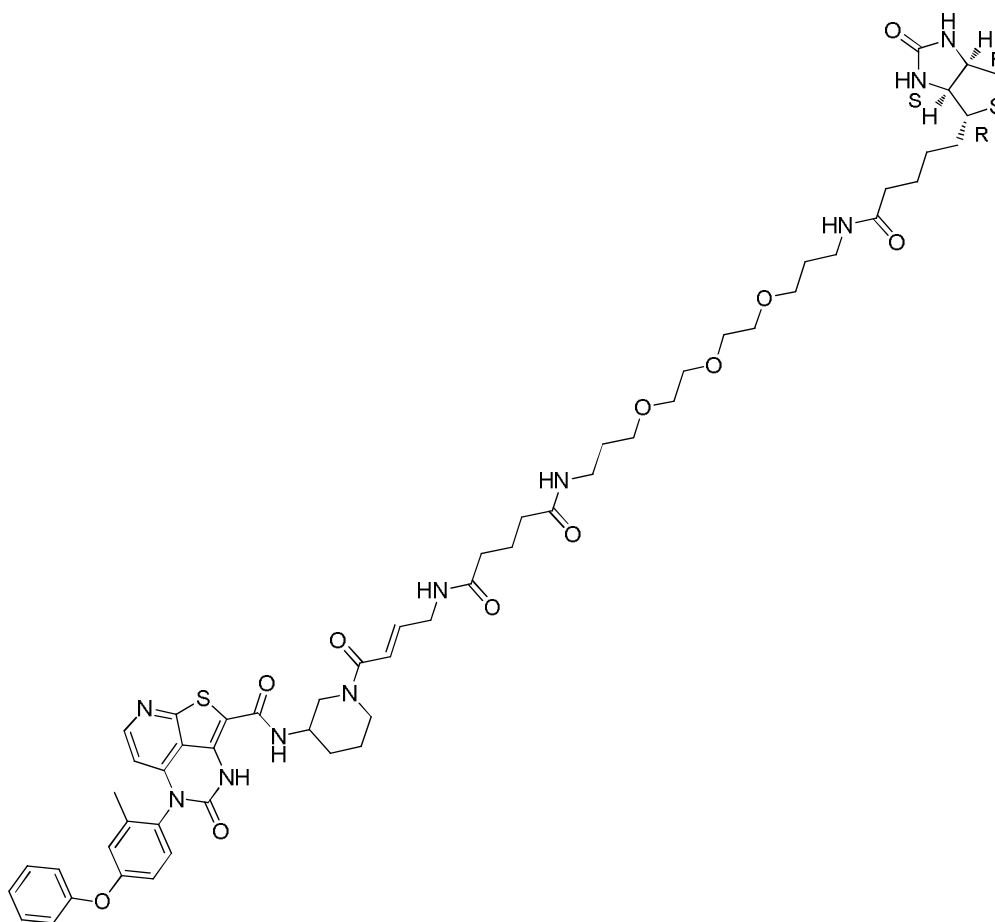
Exemplo 236: N-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001812] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_4S$, 501,6; m/z encontrada, 502,1⁺. RMN ^1H (400 MHz,

CD₃OD(δ 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 237: N^1 -((E)-4-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4R,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida.



[001813] Etapa A: N -(3-(2-(2-(3-Aminopropóxi)etóxi)etóxi)propil)-5-((3aS,4R,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida. Uma solução de (15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)carbamato de *terc*-butila (5,80 g, 10,6 mmols) em HCl/MeOH aquoso 5 M (30 mL) foi

concentrada sob vácuo a 50°C para obter o composto alvo como um óleo amarelo (5,2 g, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{38}N_4O_5S$, 446,61; m/z encontrada, 447,3+.

[001814] Etapa B: 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-diazapentacosan-1-oato de metila. Uma solução de ácido 5-metóxi-5-oxo-pentanoico (1,57 g, 10,8 mmols), HATU (4,91 g, 12,9 mmols) e trietilamina (4,35 g, 43,1 mmols) em DMF anidro (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, em seguida *N*-(3-(2-(2-(3-aminopropóxi)etóxi)etóxi)propil)-5-((3aS,4R,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida (5,20 g, 10,8 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada por 16 h. A mistura bruta foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título (3,3 g, 53% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{46}N_4O_8S$, 574,73; m/z encontrada, 575,3+.

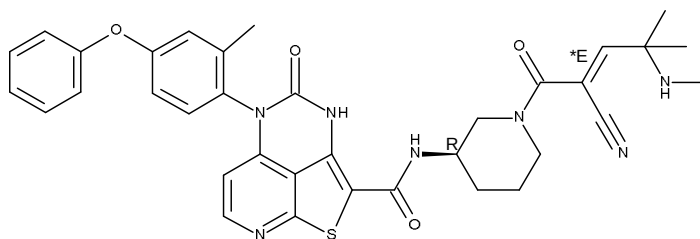
[001815] Etapa C: Ácido 5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oico. A uma solução de 5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oato de metila (3,3 g, 5,7 mmols) e $CaCl_2$ (9,6 g, 86 mmols) em *i*-PrOH/ H_2O (7:3, 108 mL) foi adicionado NaOH 0,5 M (14 mL) à temperatura ambiente. Após 5 h, a mistura reacional foi neutralizada com HCl aquoso 5 M e extraída com DCM (3 × 100 mL), seca em Na_2SO_4 anidro, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título como uma espuma incolor e viscosa (2,0 g, 42% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{44}N_4O_8S$, 560,70; m/z encontrada, 561,3+.

[001816] ETAPA D: N^1 -((E)-4-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4R,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-

tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida.

Uma solução 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-diazapentacosan-1-oico (193 mg, 3,44 mmols), HATU (261 mg, 0,687 mmol) e trietilamina (70 mg, 0,69 mmol) em DMF anidro (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, em seguida, (*R,E*)-*N*-(1-(4-aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 27, 200 mg, 0,34 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante duas horas. A mistura bruta foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido levemente amarelo (153 mg, 40% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₅₆H₇₂N₁₀O₁₁S₂, 1125,4; m/z encontrada, 1125,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,40-8,20 (m, 1H), 7,47-7,25 (m, 3H), 7,23-6,88 (m, 5H), 6,78-6,63 (m, 1H), 6,62-6,47 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,55-4,42 (m, 1H), 4,35-4,06 (m, 2H), 4,03-3,85 (m, 3H), 3,70-3,41 (m, 12H), 3,27-3,10 (m, 6H), 3,05-2,84 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,34 – 2,00 (m, 10H), 1,95-1,81(m, 3H), 1,80-1,51 (m, 10H), 1,46-1,25 (m, 3H).

Exemplo 238: (*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001817] Etapa A:Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico. A uma solução de ácido 2-amino-2-metilpropanoico (4,0 g, 39

mmols), NaOH (1,55 g, 38,8 mmols), água (50 mL) e THF (20 mL) foi adicionado (Boc)₂O (10,16 g, 46,55 mmols) em porções à temperatura ambiente. A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente, em seguida concentrada até a secura e extraída com EtOAc. O pH da camada aquosa foi ajustado até 3-4 com HCl aquoso 1 M, ela foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido branco (3,21 g, 40,7% de rendimento).

[001818] Etapa B:2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (2,0 g, 9,8 mmols), H₂SO₄ concentrado (0,1 mL) e MeOH (20 mL) e foi agitado a 60°C por 5 h. A mistura foi concentrada até a secura, o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com NaHCO₃ saturado e salmoura, seco em Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado até a secura para produzir o composto do título como um sólido branco 1,78 g, 83,3% de rendimento).

[001819] Etapa C:2-[*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino]-2-metilpropanoato de metila. A uma solução de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metila (0,89 g, 4,10 mmols) em DMF (12 mL) foi adicionado NaH (353 mg, 14,7 mmols) em porções a 0°C. A mistura foi agitada durante 5 min nesta temperatura, em seguida, iodeto de metila (2,089 g, 14,72 mmols) foi adicionado por gotejamento a 0°C. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida arrefecida bruscamente com H₂O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,72 g, 76% de rendimento).

[001820] ETAPA D:N-(2-Hidróxi-1,1-dimetiletil)-N-metilcarbamato *terc*-butila. A uma suspensão de LiAlH₄ (0,118 g, 3,11 mmols) em THF

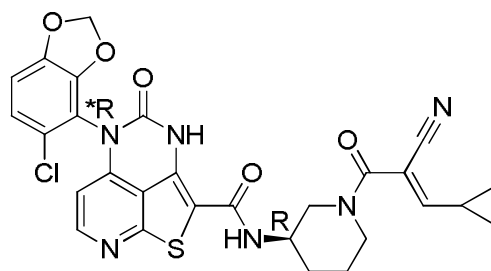
(15 mL) foi adicionado 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-metilpropanoato de metila (0,72 g, 3,1 mmols) a 0°C sob N₂. A mistura foi agitada durante 4 h nesta temperatura, em seguida, ela foi arrefecida bruscamente com gelo/água a 0°C, extraída com EtOAc, as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro e concentradas até a secura para produzir o composto do título como um líquido amarelo (0,33 g, 51% de rendimento).

[001821] ETAPA E: Metil(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butila. Uma solução de DMSO (0,19 g, 2,4 mmol) e DCM (10 mL) foi resfriada até -78°C e dicloreto de oxalila (0,247 g, 1,95 mmol) foi adicionado por gotejamento, e a mistura foi agitada a -78°C por 30 min. Em seguida, *N*-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-*N*-metilcarbamato de *terc*-butila (0,33 g, 1,6 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado por gotejamento, e a mistura foi agitada a -78°C durante mais 30 min. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de trietilamina (0,328 g, 3,25 mmols) a -78°C e agitada a -78°C por 30 min, A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um líquido incolor (0,27 g, 81% de rendimento).

[001822] Etapa F(4-Ciano-2-metil-5-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)(metil)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 0,253 g, 0,447 mmol), metil(2-metil-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butila (0,27 g, 1,3 mmol), piperidina (0,3 mL), AcOH (0,1 mL), dioxano (10 mL), e peneiras moleculares de 4A (1 g) e foi agitado a 100°C por 1 h sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (79 mg, 24% de rendimento).

[001823] Etapa G: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-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 (4-ciano-2-metil-5-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-5-oxopent-3-en-2-il)(metil)carbamato de (R,E)-terc-butila (79,0 mg, 0,105 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado HCl concentrado (3 mL) e foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi concentrada até a secura, diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (44 mg, 65% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₅N₇O₄S, 649,8; m/z encontrada, 650,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,35-8,30 (m, 1H), 7,92-7,61 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,40-3,90 (m, 3H), 3,25-2,87 (m, 5H), 2,14-2,04 (m, 4H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 6H).

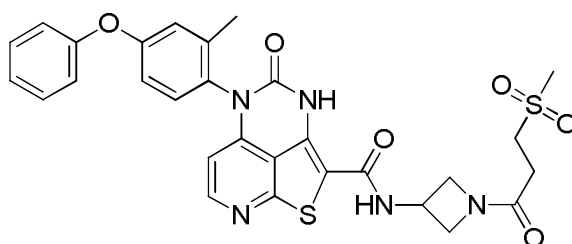
Exemplo 239: (R,E)-5-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001824] O composto do título foi preparado usando a mesma síntese que o Exemplo 232, exceto que o método de resolução quiral A, após a etapa F, foi usado para isolar o *R. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₃ClN₆O₅S, 591,0; m/z encontrada, 591,5+. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de DMSO-*d*₆ e CD₃OD) (δ 8,52-8,34 (m, 1H), 7,18 (d, *J* =

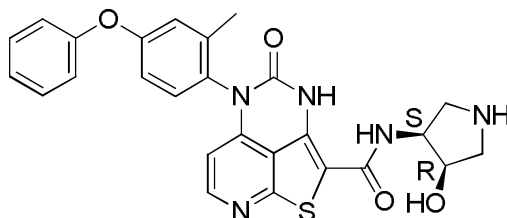
8,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65-6,49 (m, 1H), 6,30-6,20 (m, 1H), 6,20-6,08 (m, 2H), 4,15-4,03 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 2H), 0,98-0,85 (m, 2H).

Exemplo 240: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propa-noil)azetidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



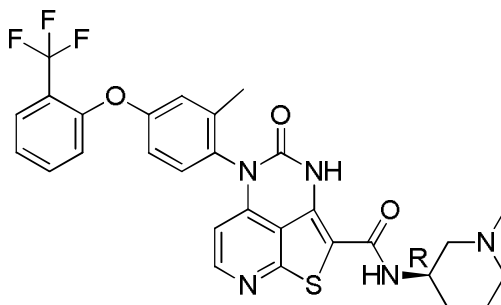
[001825] Uma solução de *N*-(azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 252, 100 mg, 0,21 mmol), ácido 3-metilsulfonilpropanoico (36 mg, 0,23 mmol), HATU (161 mg, 0,424 mmol) e trietilamina (43 mg, 0,42 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (65 mg, 51% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_6S_2$, 605,7; m/z encontrada, 606,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,77-4,62 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,23-4,10 (m, 2H), 4,01-3,85 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 241: *N*-((3*S*,4*R*)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001826] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 24) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₄S, 501,6; *m/z* encontrada, 502,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,24 -3,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 242: (*R*)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

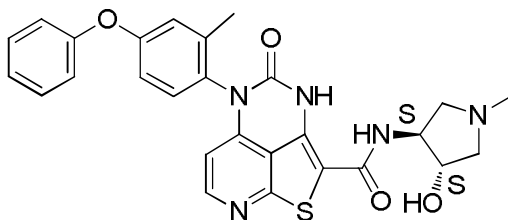


[001827] Etapa A: (*R*)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições

análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-(trifluorometil)fenol no lugar de fenol na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄F₃N₅O₃S, 567,58; *m/z* encontrada, 568,0+.

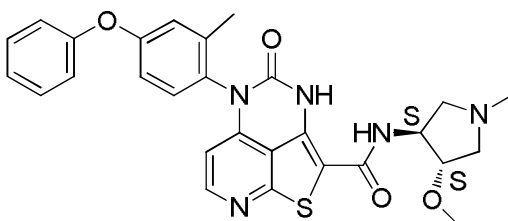
[001828] Etapa B: (*R*)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (505 mg, 0,890 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (377 mg, 1,78 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foi adicionado DCM (50 mL), MeOH (5 mL), água (30 mL) e NH₄OH aquoso (2 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (77 mg, 13% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆F₃N₅O₃S, 581,6; *m/z* encontrada, 582,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,21-7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H).

Exemplo 243: *N*-((3*S*,4*S*)-4-Hidróxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001829] A uma solução de *N*-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 236, 100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,597 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (68 mg, 66% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₄S, 515,6; m/z encontrada, 516,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,26 (dd, *J* = 5,6 Hz, 1,0, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11-7,02(m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

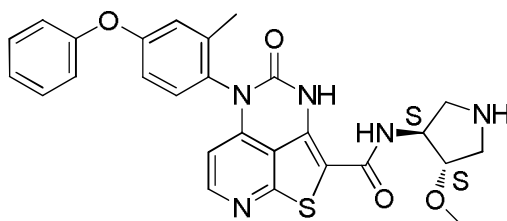
Exemplo 244: *N*-((3*S*,4*S*)-4-Metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001830] A uma solução de *N*-((3*S*,4*S*)-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-

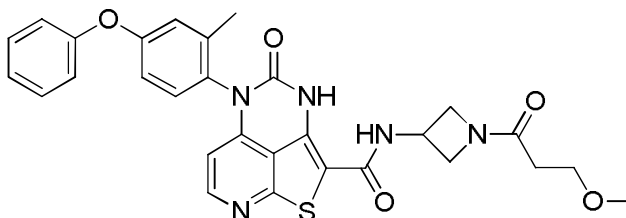
metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 245, 100 mg, 0,19 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (123 mg, 0,582 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (63 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 530,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,18-2,97 (m, 2H), 2,78-2,57 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 3H).

Exemplo 245: *N*-((3*S*,4*S*)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



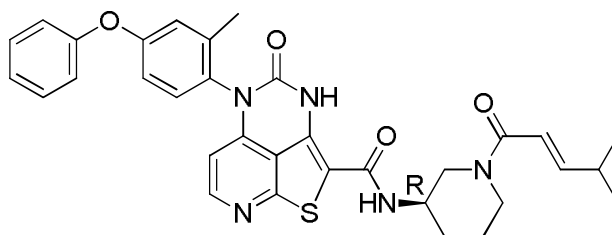
[001831] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*S*)-3-amino-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₄S, 515,6; m/z encontrada, 516,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

Exemplo 246: *N*-(1-(3-Metoxipropanoil)azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



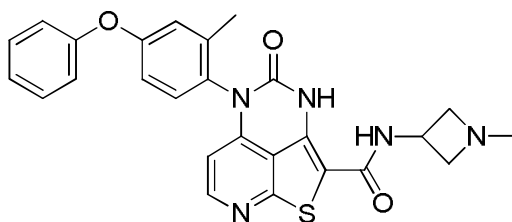
[001832] A uma solução de *N*-(1-acrilolazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 109, 95 mg, 0,18 mmol) em MeOH (10 mL), foi adicionado NaOCH₃ (49 mg, 0,91 mmol) e foi agitada a 60°C por duas horas, concentrada até a secura, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (33 mg, 32% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅S, 557,6; *m/z* encontrada, 558,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,5, 1H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,36-4,29 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,0, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,40 (t, *J* = 6,1, 2H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 247: (*R,E*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001833] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 100 mg, 0,2 mmol) e ácido (*E*)-4-metilpent-2-enoico (500 mg, 4,4 mmols) em DMF anidro (5 mL) foram adicionados HATU (228 mg, 0,600 mmol) e di-isopropiletilamina (130 mg, 1,0 mmol) e foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (16 mg, 13% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₃N₅O₄S, 595,7; *m/z* encontrada, 596,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,61-9,34 (m, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,26-6,15 (m, 1H), 6,04-5,94 (m, 1H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-1,83 (m, 2H), 1,81-1,59 (m, 5H), 1,161-0,96 (m, 6H).

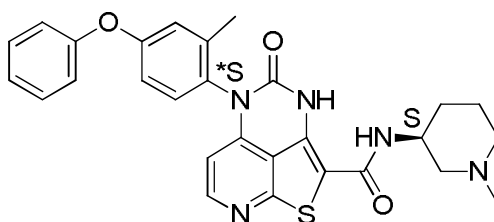
Exemplo 248: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazetidin-3-il)-4-oxo-
4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001834] A uma solução de *N*-(azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 252, 100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (33 mg, 1,1 mmol, 37% em peso, em H₂O) em DCM (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (135 mg, 0,637 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH foi ajustada até pH >7 com NaOH 2 M, em seguida,

ela foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (41 mg, 39% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrada, 486,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,22 (d, J = 4,9, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 3H), 6,97-6,84 (m, 1H), 5,89 (d, J = 5,4, 1H), 4,57-4,41 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 249: (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

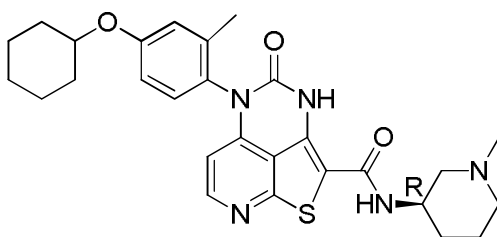


[001835] Etapa A: (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001836] Etapa B: (S)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de micro-ondas seco em estufa com uma barra de agitação sob Ar foram adicionados (S)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (103,2 mg, 0,168 mmol), cianoboro-hidreto de sódio (25,5 mg, 0,407 mmol) e MeOH (4 mL) e ela foi resfriada até 0°C em um banho

de gelo. Em seguida, formaldeído aquoso (0,014 mL, 37% em peso, em H₂O) foi adicionado via seringa através de uma tampa com septo. A reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitada durante mais 30 min à temperatura ambiente. A mistura reacional bruta foi filtrada e purificada por HPLC para produzir o composto do título (16,2 mg, 18,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,0+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 - 6,89 (m, 5H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 1H), 3,03 - 2,85 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 - 2,04 (m, 5H), 1,98 - 1,39 (m, 4H).

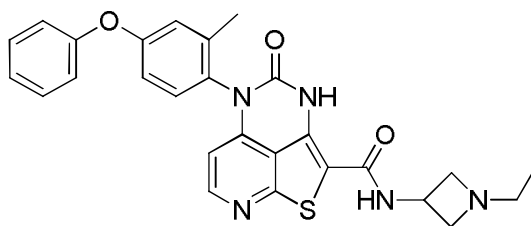
Exemplo 250: (R)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001837] Etapa A: 2-Cloro-4-[4-(ciclo-hexóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila. A uma solução gelada (0°C) de 2-cloro-4-(4-hidróxi-2-metilanilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 14) (1,0 g, 3,9 mmols), ciclo-hexanol (1,16 g, 11,5 mmols), e PPh₃ (1,5 g, 5,7 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado DIAD (1,17 g, 5,79 mmols) e 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 em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (400 mg, 30% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₂₀ClN₃O, 341,84; m/z encontrada, 342,0⁺.

[001838] Etapa B: (R)-5-(4-(Ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-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 maneira análoga ao Método 1, etapas D-G no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-[4-(ciclo-hexóxi)-2-metilanilino]piridina-3-carbonitrila no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila para a etapa D, e usando (3R)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{33}N_5O_3S$, 519,7; m/z encontrada, 520,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,48 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 4H), 1,89 -1,81 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,46-1,37 (m, 2H).

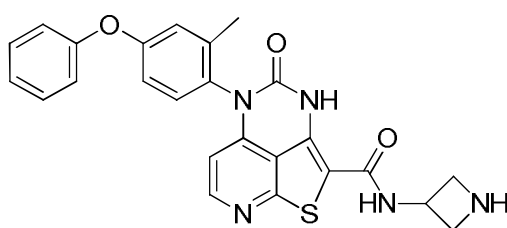
Exemplo 251: N-(1-Etilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001839] A uma solução de N-(azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 252, 100 mg, 0,20 mmol) e acetaldeído (0,5 mL) em MeOH (10 mL) foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (209 mg, 0,985 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (50 mg, 51% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,4⁺. RMN

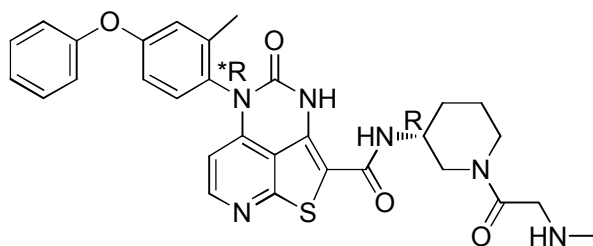
¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 5,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 0,95-0,83 (m, 3H).

Exemplo 252: *N*-(Azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001840] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₃S, 471,5; *m/z* encontrada, 472,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,95 (s, 1H), 8,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52-7,34 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,01 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,88-4,66 (m, 1H), 4,21-4,02 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).

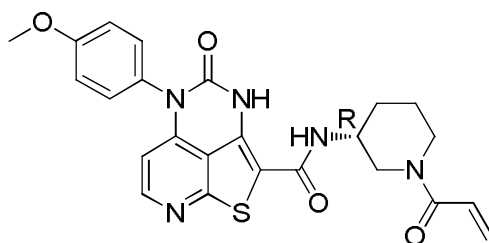
Exemplo 253: (*R*)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001841] Etapa A: Metil(2-(3-(5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 104 mg, 0,194 mmol), ácido 2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]acético (Intermediário 21) (44 mg, 0,23 mmol), HATU (96 mg, 0,25 mmol) e trietilamina (0,108 mL, 0,776 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (100 mg, 77%).

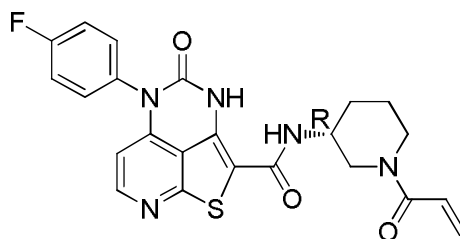
[001842] Etapa B: (R)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil(2-(3-(5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila (100 mg, 0,15 mmol) em HCl/MeOH (2 M, 3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h e concentrada até a secura. O pH foi ajustado até pH >7 com solução saturada de NaHCO₃ e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (60 mg, 70% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; m/z encontrada, 571,3+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09-7,96 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 4,24-3,90 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,14-2,03 (m, 4H), 1,95-1,76 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 1H).

Exemplo 254: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001843] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-metoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-*terc*-butila 3-amino-piperidina-1-carboxilato no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₃N₅O₄S, 477,5; m/z encontrada, 477,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,15 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13-8,02 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,90-6,72 (m, 1H), 6,12 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,50-4,21 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,17-2,94 (m, 1H), 2,82-2,60 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,44 (brs, 1H).

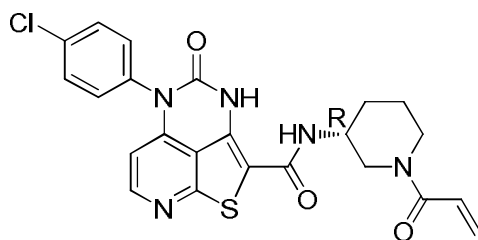
Exemplo 255: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001844] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoroanilina no lugar

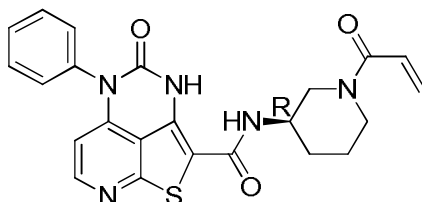
de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (*R*)-*terc*-butila 3-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{20}FN_5O_3S$, 465,5; m/z encontrada, 466,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,27 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 1H), 6,11 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,53-4,16 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,79 (brs, 1H), 3,17-2,94 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,44 (brs, 1H).

Exemplo 256: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8triazacenaftileno-2-carboxamida.



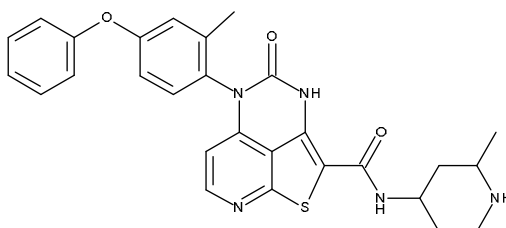
[001845] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-cloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{20}ClN_5O_3S$, 482,0; m/z encontrada, 482,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,27 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,11 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 4,52-4,12 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,16-2,97 (m, 1H), 2,85-2,63 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,43 (s, 1H).

Exemplo 257: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001846] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₁N₅O₃S, 447,5; m/z encontrada, 448,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,30-8,23 (m, 1H), 7,65-7,50 (m, 3H), 7,49-7,38 (m, 2H), 6,85-6,69 (m, 1H), 6,26-6,13 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 5,79-5,64 (m, 1H), 4,61-4,23 (m, 1H), 4,21-3,86 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,62-1,47 (m, 1H).

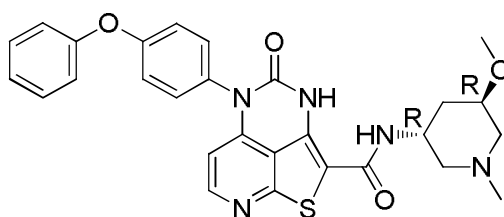
Exemplo 258: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001847] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-amino-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS

(ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,7⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) δ 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 3H), 6,96-6,86 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 1H), 3,37 – 3,17 (m, 2H), 3,06-2,85 (m, 1H), 2,09 – 1,92 (m, 5H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 259: *N*-((3*R*,5*R*)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001848] Etapa A: 3-Metóxi-5-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-*terc*-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 29) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{35}N_5O_6S$, 629,73; m/z encontrada, 630,3⁺.

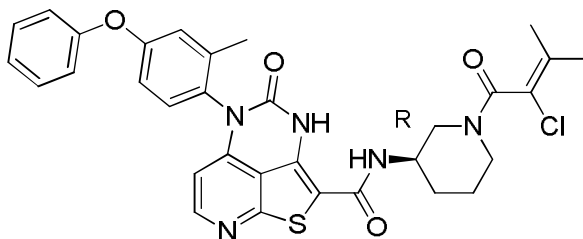
[001849] Etapa B: *N*-((3*R*,5*R*)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

3-Metóxi-5-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-*terc*-butila (250 mg, 0,397 mmol) foi tratado com HCl concentrado (2 mL) em MeOH (15 mL) a temperatura ambiente durante cerca de duas horas. A reação foi concentrada até a secar para produzir o composto do título (150 mg, 97% de rendimento), que foi utilizado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional. MS (ESI): massa calculada para

$C_{28}H_{27}N_5O_4S$, 629,73; m/z encontrada, 630,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 5,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,41-4,25 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 1H).

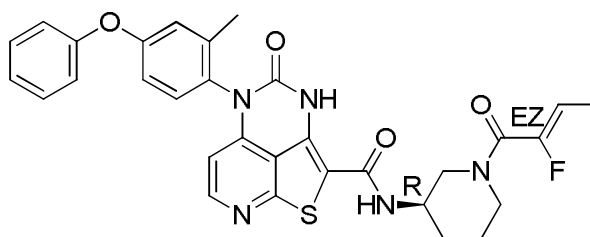
[001850] Etapla C:N-((3R,5R)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de *N*-((3R,5R)-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,15 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com formaldeído (1,0 mL, 37% em peso, em H_2O). A uma mistura reacional sob agitação foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0,31 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, em seguida, ela foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (38 mg, 46% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_4S$, 543,6; m/z encontrada, 544,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,95-2,69 (m, 2H), 2,45-2,31 (m, 4H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H).

Exemplo 260: (R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001851] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido 2-cloro-3-metilbut-2-enoico (75 mg, 0,56 mmol), HATU (138 mg, 0,364 mmol) e di-isopropiletilamina (90 mg, 0,70 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido branco (103 mg, 59,6% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$, 616,1; m/z encontrada, 616,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,36-8,31 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 4,52-4,23 (m, 1H), 4,05-3,71 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 4H), 1,94-1,78 (m, 7H), 1,76-1,54 (m, 2H).

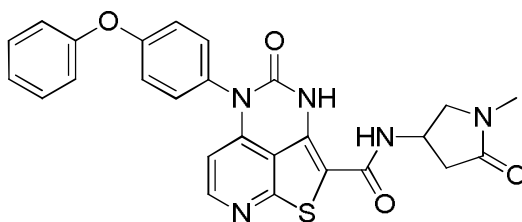
Exemplo 261: (R,Z)-N-(1-(2-Fluorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001852] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando os métodos análogos encontrados no Exemplo 260, usando ácido (EZ)-2-fluorobut-2-enoico no lugar de ácido 2-cloro-3-metilbut-2-enoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{28}FN_5O_4S$, 585,6; m/z encontrada, 586,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,02

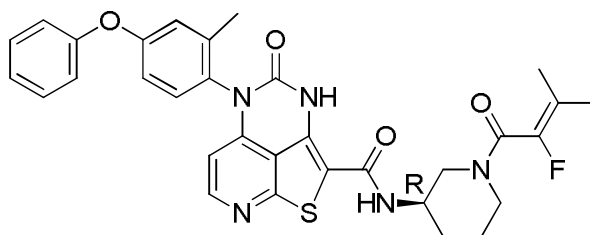
(m, 3H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,92 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,68-5,45 (m, 1H), 4,30-3,95 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,15-2,70 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 1H).

Exemplo 262: *N*-(1-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



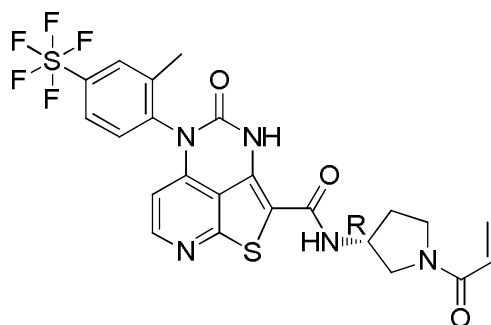
[001853] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_5O_4S$, 513,6; m/z encontrada, 514,7⁺. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6/CD_3OD$) (δ 8,28-8,21 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 5,96-5,88 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,02 (s, 3H).

Exemplo 263: (*R*)-*N*-(1-(2-Fluoro-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001854] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,37 mmol), ácido 2-fluoro-3-metilbut-2-enoico (Intermediário 30, 88 mg, 0,75 mmol), HATU (284 mg, 0,746 mmol) e trietilamina (75 mg, 0,75 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, em seguida, ela foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (135 mg, 60,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₀FN₅O₄S, 599,7; *m/z* encontrada, 600,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,50-10,01 (br, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,01-6,88 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,45-3,98 (m, 1H), 3,88-3,53 (m, 2H), 3,17-2,93 (m, 1H), 2,85-2,63 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 7H), 1,47-1,33 (m, 1H).

Exemplo 264: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

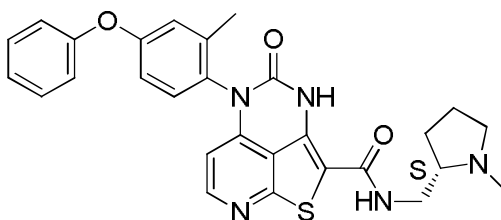


[001855] Etapas A: 2-Metil-4-(pentafluoro-{6}-sulfanil)anilina. A uma solução agitada de pentafluoro-(3-metil-4-nitrofenil)-{6}-sulfano (1,5 g, 5,7 mmols) em etanol (50 mL) foi adicionado Fe em pó (1,27 g, 22,8 mmols) seguido pela lenta adição de HCl concentrado (2,5 mL) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante mais uma hora, em seguida, a reação foi vertida em, água gelada e neutralizada com carbonato de

sódio, extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secar para produzir o composto do título como um óleo amarelo (1,13 g, 85,0% de rendimento).

[001856] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-metil-4-(pentafluoro-{6}-sulfanil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₀F₅N₅O₃S₂, 573,6; m/z encontrada, 574,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,37-8,30 (m, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,93-7,86 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 6,69-6,54 (m, 1H), 6,33-6,22 (m, 1H), 6,08-6,01 (m, 1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,04-3,53 (m, 4H), 2,40-1,99 (m, 5H).

Exemplo 265: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

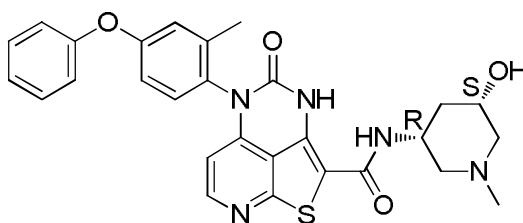


[001857] Etapa A: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (2S)-2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001858] Etapa B: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-

il)-metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) lentamente e agitada durante 10 min. Em seguida, NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,600 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada por duas horas. Em seguida, NaOH foi adicionado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (43 mg, 28% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,0+. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) (δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,43-3,28 (m, 1H), 3,28-3,12 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H).

Exemplo 266: N-((3R,5S)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

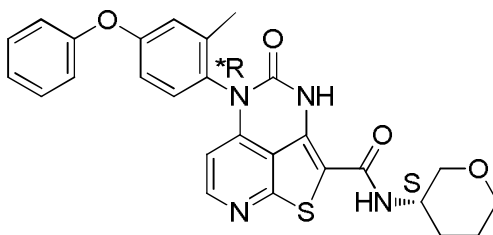


[001859] Etapa A: N-((3R,5S)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3R,5S)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 2) no lugar de

(3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001860] Etapa B: *N*-((3*R*,5*S*)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-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*-((3*R*,5*S*)-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(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 formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (2 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (67 mg, 0,32 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (70 mg 85% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 530,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 3H), 7,02-7,95 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 4,10-4,39 (m, 1H), 3,13 -2,97 (m, 2H), 2,87-2,47 (m, 5H), 2,16-2,04 (m, 4H), 1,78-1,64 (m, 1H).

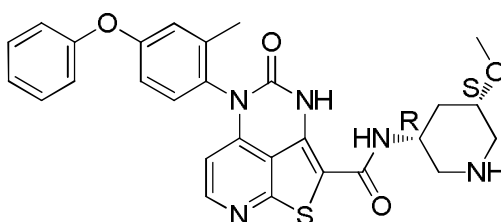
Exemplo 267: (S)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(tetra-hiro-2*H*-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001861] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*) no Exemplo 1, e usando (3*S*)-tetra-hiropiran-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS

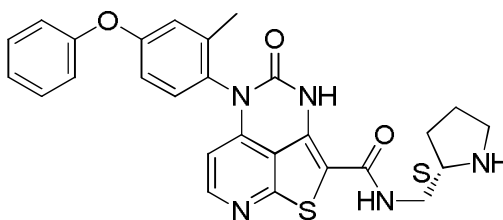
(ESI): massa calculada para $C_{27}H_{24}N_4O_4S$, 500,6; m/z encontrada, 501,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 3H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H).

Exemplo 268: *N*-((3*R*,5*S*)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



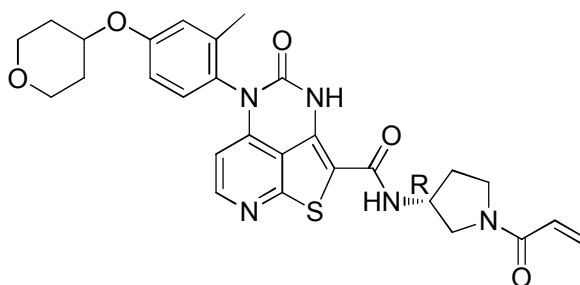
[001862] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 29) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_4S$, 529,6; m/z encontrada, 530,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,38-8,31 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,14-6,05 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H).

Exemplo 269: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001863] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (2S)-2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,33-8,26 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,54 (br, 1H), 6,03-5,90 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H).

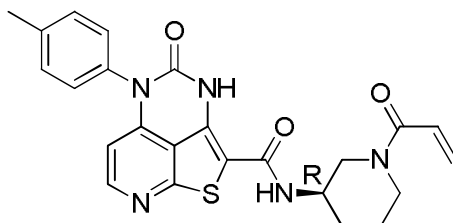
Exemplo 270: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-((tetra-hiro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001864] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-(2-metil-4-tetra-hidropiran-4-iloxianilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 31) no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z encontrada, 548,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31-8,25 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,65-6,49 (m, 1H), 6,31-6,22 (m, 1H), 6,04-5,97 (m, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,67-4,55 (m, 2H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,87-3,76

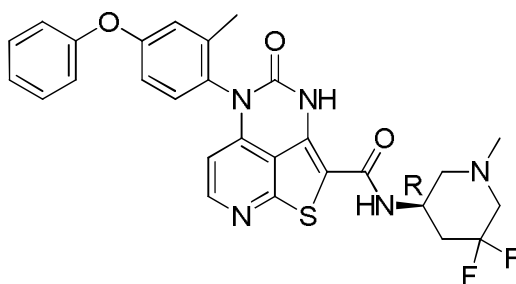
(m, 1H), 3,76-3,65(m, 1H), 3,65-3,56 (m, 3H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 2H).

Exemplo 271: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(p-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



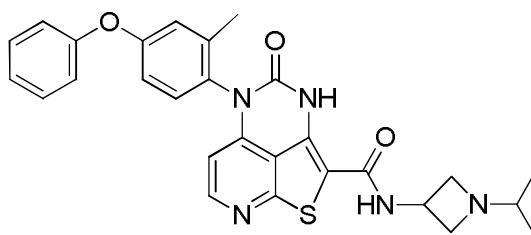
[001865] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando *p*-toluidina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₃N₅O₃S, 461,5; *m/z* encontrada, 461,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,17 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,17-8,03 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,50-4,21 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,16-2,94 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,44 (brs, 1H).

Exemplo 272: (R)-N-(5,5-Difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



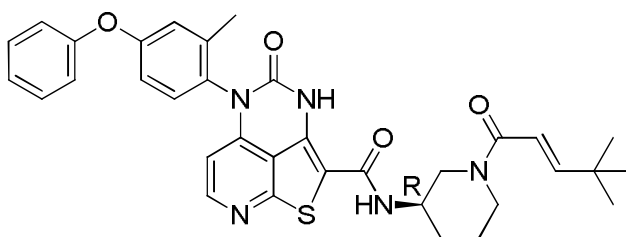
[001866] Etapa A: (R)-N-(5,5-Difluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (5R)-5-amino-3,3-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001867] Etapa B: (R)-N-(5,5-Difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-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 (R)-N-(5,5-difluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (110 mg, 0,21 mmol) e formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (20 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (218 mg, 1,03 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (70 mg, 62% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S, 549,6; m/z encontrada, 550,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,21 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,26 – 4,08 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 5H), 2,06 (s, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 2H). Exemplo 273: N-(1-Isopropilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001868] A uma solução de *N*-(azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 252, 150 mg, 0,30 mmol) e acetona (1 mL) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (188 mg, 0,885 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (103 mg, 68,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,4⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65-8,53 (m, 1H), 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 5,92 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,48-4,29 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Exemplo 274: (R,E)-N-(1-(4,4-Dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

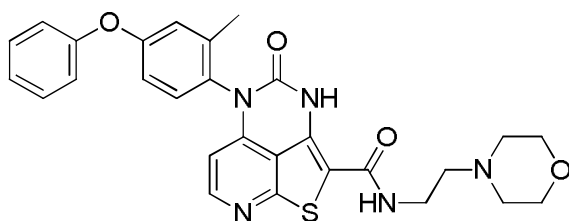


[001869] Etapa A: Ácido (E)-4,4-dimetilpent-2-enoico. A uma solução de ácido malônico (2000 mg, 19 mmol) e 2,2-dimetilpropanal (827 mg, 9,60 mmol) em 20 mL de piridina foi adicionada piperidina (0,5 mg) e a mistura foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi lavada com HCl 1 M aquoso, extraída com DCM e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um óleo marrom (1200 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001870] Etapa B: (R,E)-N-(1-(4,4-Dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-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 (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 100 mg, 0,2 mmol) e ácido (*E*)-4,4-dimetilpent-2-enoico (500 mg, 3,9 mmols) em DMF anidro (5 mL) foram adicionados HATU (228 mg, 0,600 mmol) e di-isopropiletilamina (130 mg, 1,0 mmol) e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Ela foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida, por CCF para produzir o composto do título como um sólido amarelo (15 mg, 12% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₅N₅O₄S, 609,7; m/z encontrada, 610,2+. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,54-9,38 (m, 1H), 8,42-8,28 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,19-6,11 (m, 1H), 6,08-5,93 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,81-3,43 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,81-1,63 (m, 5H), 1,13-1,01 (m, 9H).

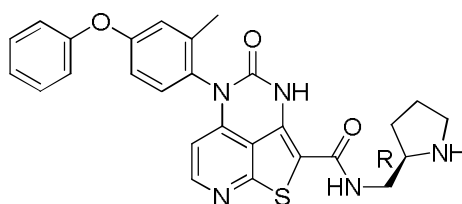
Exemplo 275: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001871] A uma solução de 2-morfolinoetanamina (200 mg, 1,5 mmol) e trietilamina (500 mg, 5,0 mmols) em DCM/THF (1/1) foi adicionada por gotejamento 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 32, 260 mg, 0,60 mmol) em DCM/THF(1/1). A reação foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, em seguida, ela foi concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (53 mg, 17% de ren-

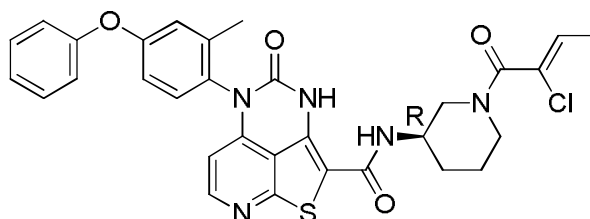
dimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_4S$, 529,6; m/z encontrada, 530,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,44 (br, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,45-6,23 (m, 1H), 6,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84-3,69 (m, 4H), 3,59-3,49 (m, 2H), 2,73-2,37 (m, 6H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 276: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo- N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



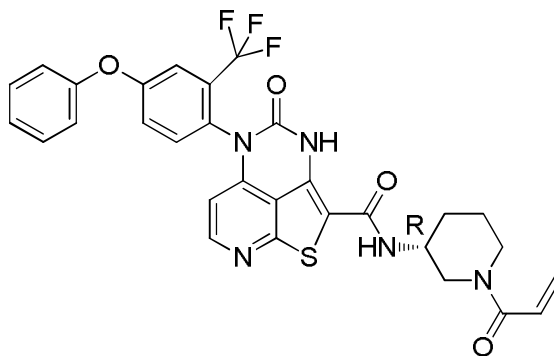
[001872] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,00-6,98 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,78 (br, 1H), 5,96-5,92 (m, 1H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 3H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 1H).

Exemplo 277: (R,Z)-N-(1-(2-Clorobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001873] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (*Z*)-2-clorobut-2-enoico (67 mg, 0,56 mmol), HATU (138 mg, 0,364 mmol), e di-isopropiletilamina (90 mg, 0,7 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (118 mg, 70,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₈ClN₅O₄S, 602,1; m/z encontrada, 602,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,22-6,13 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,58-3,94 (m, 3H), 3,23-2,92 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 4H), 1,79-1,56 (m, 2H).

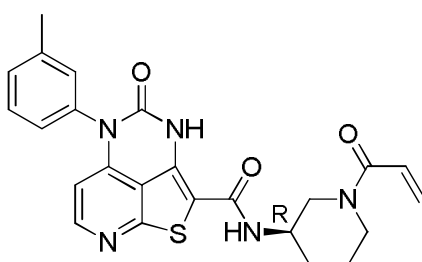
Exemplo 278: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001874] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₄F₃N₅O₄S, 607,6; m/z encontrada, 608,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,38 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,20 – 8,02 (m,

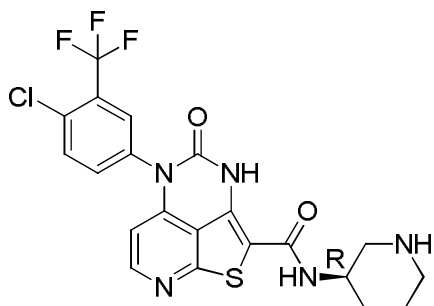
1H), 7,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 – 7,38 (m, 4H), 7,35 – 7,14 (m, 3H), 6,90-6,65 (m, 1H), 6,20-6,00 (m, 2H), 5,66 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,52-4,12 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 1H), 3,16 – 2,88 (m, 1H), 2,83 – 2,55 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,85 – 1,51 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 1H).

Exemplo 279: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(*m*-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



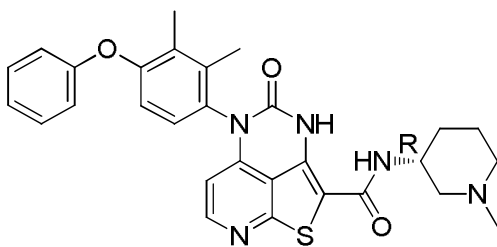
[001875] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando *m*-toluidina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_3S$, 461,5; m/z encontrada, 461,9⁺. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,18 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,16-8,05 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 6,90-6,73 (m, 1H), 6,12 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 4,51-4,21 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,14-2,96 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,44 (brs, 1H).

Exemplo 280: (R)-5-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001876] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₇ClF₃N₅O₂S, 495,9; *m/z* encontrada, 495,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,71 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H).

Exemplo 281: (R)-5-(2,3-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



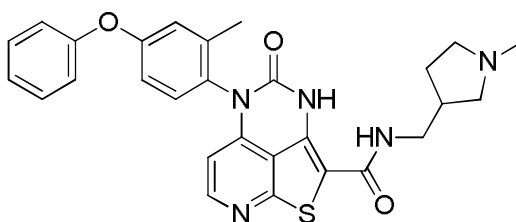
[001877] Etapa A: (R)-5-(2,3-Dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-

il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 1-fluoro-2,3-dimetil-4-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001878] Etapa B: (R)-5-(2,3-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

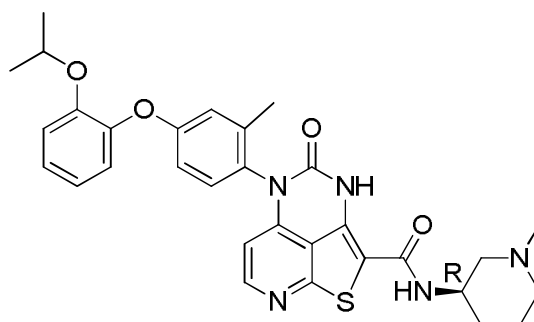
A uma solução de (R)-5-(2,3-dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (167 mg, 0,326 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados formaldeído (3 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (276 mg, 1,30 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. À mistura foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por CCF para produzir o composto do título como um sólido amarelo (75 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32-8,22 (m, 1H), 8,14-8,00 (br, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,97-5,84 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 1H).

Exemplo 282: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001879] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando (1-metilpiperolidin-3-il)metanamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 6,98 (dd, $J = 8,6, 2,8$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,56 - 3,33 (m, 5H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,88 - 2,74 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 1H).

Exemplo 283: (R)-5-(4-(2-Isopropoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



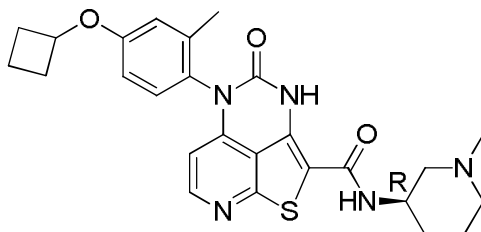
[001880] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Isopropoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-isopropoxifenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001881] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Isopropoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-isopropoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida (187 mg, 0,315 mmol) e formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0,95 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (122 mg, 67,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₃N₅O₄S, 571,7; m/z encontrada, 572,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 3H), 7,03-6,88 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 5H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,48-1,33 (m, 1H), 1,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

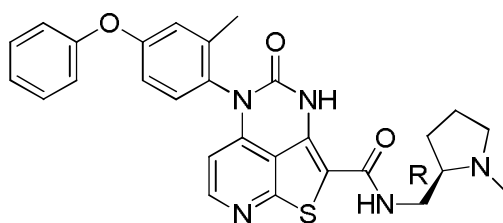
Exemplo 284: (R)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001882] A uma solução de (R)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 605) (150 mg, 0,31 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em DCM (2 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0,95 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de água (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (65 mg, 42% de rendimento).

mento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{29}N_5O_3S$, 491,6; m/z encontrada, 492,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,02-5,94 (m, 1H), 4,80-4,66 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 5H), 2,56-2,40 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 5H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,92-1,58 (m, 4H).

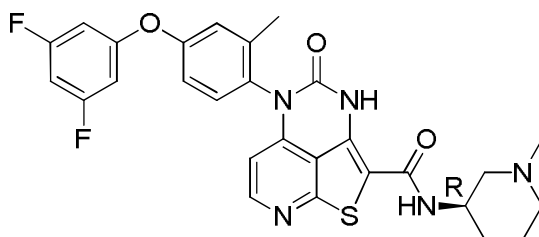
Exemplo 285: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001883] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-2-il-metil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (2R)-2-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,3 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H_2O) lentamente e foi agitada por 10 min, em seguida $NaBH(OAc)_3$ (127 mg, 0,6 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada por duas horas, em seguida NaOH (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (75 mg, 47% de rendimento). MS

(ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,0+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,05-8,96 (m, 1H), 8,61-8,56 (m, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 4H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 1H).

Exemplo 286: (R)-5-(4-(3,5-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

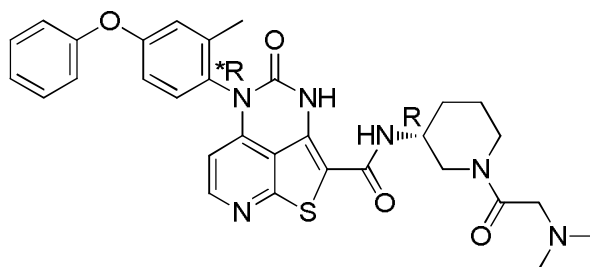


[001884] Etapa A: (R)-5-(4-(3,5-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3,5-difluorofenol e 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001885] Etapa B: (R)-5-(4-(3,5-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(3,5-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol) em DCM (1 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H_2O) e $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0,66 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 20 min.

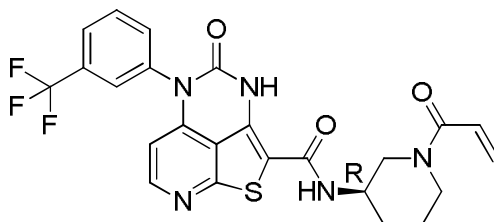
A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de água (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (75 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S, 549,6; m/z encontrada, 550,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H).

Exemplo 287: (*R*)-*N*-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



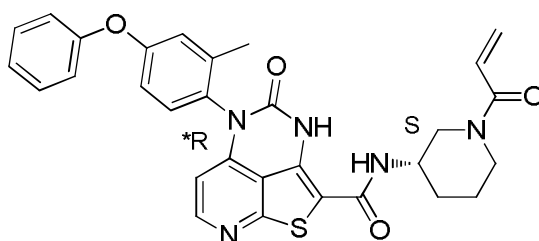
[001886] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*) no Exemplo 1, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]-2-(dimetilamino)etanona (Intermediário 43) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33-8,21 (m, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,05-5,98 (m, 1H), 4,37-3,79 (m, 3H), 3,63-3,40 (m, 2H), 3,26-2,96 (m, 2H), 2,50-2,37 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 1H).

Exemplo 288: (R)-N-(1-Acrilolpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001887] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-(trifluorometil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀F₃N₅O₃S, 515,5; *m/z* encontrada, 516,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 6,90-6,72 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,53-4,15 (m, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,80 (brs, 1H), 3,18-2,94 (m, 1H), 2,85-2,61 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,44 (brs, 1H).

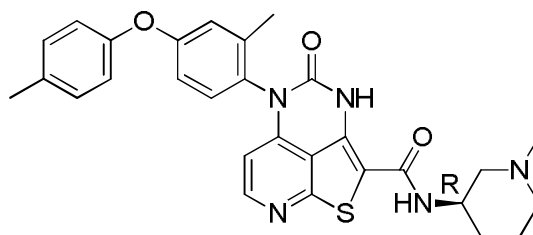
Exemplo 289: (S)-N-(1-Acrilolpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001888] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa

F, para obter o atropisômero **R*) no Exemplo 1, e usando (3*S*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,0+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,27 (dd, *J* = 7,7, 5,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,23 - 6,93 (m, 5H), 6,86 - 6,73 (m, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 1H), 6,08 - 5,95 (m, 1H), 5,82 - 5,66 (m, 1H), 4,69 - 4,46 (m, 1H), 4,39 - 4,09 (m, 1H), 4,06 - 3,83 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,22 - 2,01 (m, 4H), 1,97 - 1,42 (m, 3H).

Exemplo 290: (*R*)-5-(2-Metil-4-(*p*-tolilóxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

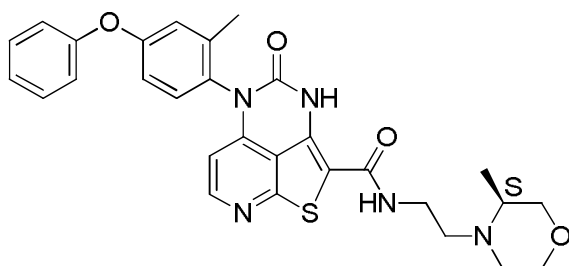


[001889] Etapa A: (*R*)-5-(2-Metil-4-(*p*-tolilóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando *p*-cresol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001890] Etapa B: (*R*)-5-(2-Metil-4-(*p*-tolilóxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-(*p*-tolilóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (92 mg, 0,18 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (76 mg, 0,36 mmol) e foi agitada à

temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foi adicionado DCM (50 mL), MeOH (5 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (54 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrada, 528,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09-7,97 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 3H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,36-1,27 (m, 1H).

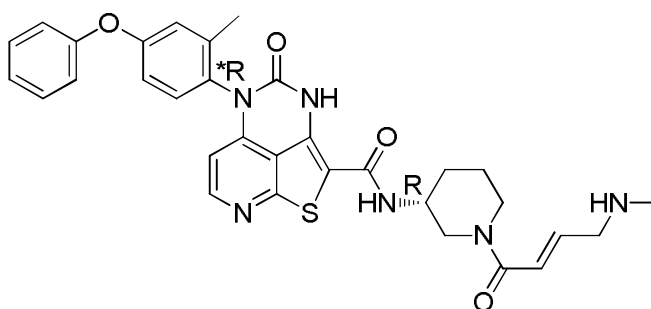
Exemplo 291: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(3-metilmorfolino)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001891] A uma solução de 2-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]etanamina (260 mg, 1,8 mmol) em DCM/THF (1/1) e trietilamina (312 mg, 2,4 mmols) foi adicionado cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 32, 261 mg, 0,600 mmol) em DCM/THF(1/1) por gotejamento, e ela agitada por duas horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (15 mg, 4,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_4S$, 543,6; m/z encontrada, 544,0+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m,

2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,39-6,31 (m, 1H), 5,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,05-0,96 (m, 3H).

Exemplo 292: (R,E)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

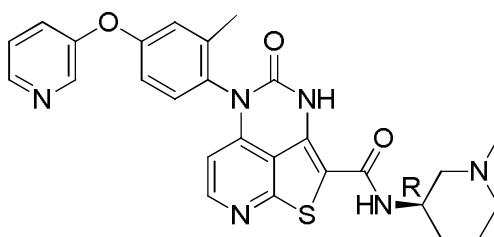


[001892] Etapa A:Metil(4-(3-(5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 80 mg, 0,16 mmol), ácido (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico (Intermediário 10, 52 mg, 0,24 mmol), HATU (79 mg, 0,21 mmol) e diisopropiletilamina (52 mg, 0,40 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC, em seguida por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (59 mg, 53% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₇H₄₀N₆O₆S, 696,82; m/z encontrada, 697,3+.

[001893] Etapa B:(R,E)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados metil(4-(3-(5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-

hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila (59 mg, 0,085 mmol), HCl concentrado (3 mL) e MeOH (3 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (27 mg, 49% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; *m/z* encontrada, 597,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,54-3,91 (m, 3H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

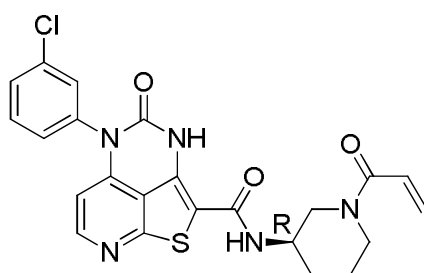
Exemplo 293: (*R*)-5-(2-Metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001894] Etapa A: (*R*)-5-(2-Metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-metil-4-(3-piridilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,57; *m/z* encontrada, 501,1⁺.

[001895] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,2 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,6 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido castanho (59 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; m/z encontrada, 515,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,43-8,38 (m, 1H), 8,38-8,32 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,13-5,97(m, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,03-2,88 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H).

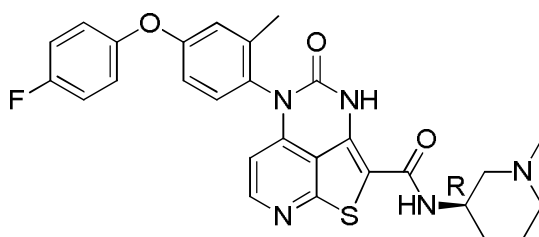
Exemplo 294: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001896] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-cloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₀ClN₅O₃S, 481,1; m/z encontrada, 482,1⁺. RMN ¹H (400

MHz, DMSO- d_6 (δ 10,26 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66-7,65 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,90-6,71 (m, 1H), 6,12 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,16-2,95 (m, 1H), 2,81-2,63 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 1H).

Exemplo 295: (R)-5-(4-(4-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

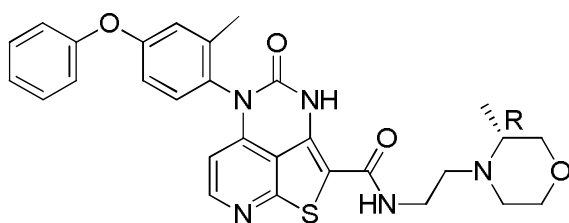


[001897] Etapa A: (R)-5-(4-(4-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-fluorofenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001898] Etapa B: (R)-5-(4-(4-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(4-fluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (84 mg, 0,16 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (69 mg, 0,33 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foi adicionado DCM (50 mL), MeOH (5 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (52 mg, 60%

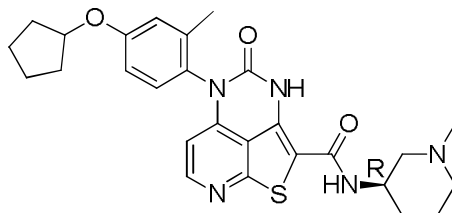
de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}FN_5O_3S$, 531,6; m/z encontrada, 532,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (br, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 5,88 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).

Exemplo 296: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(3-metilmorfolino)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



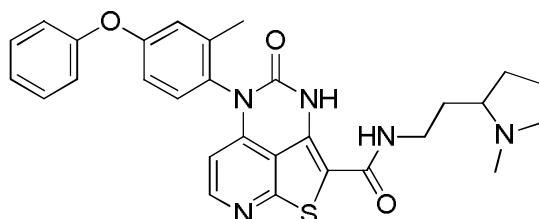
[001899] A uma solução de 2-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]etanamina (260 mg, 1,8 mmol) em DMF (5 mL) e trietilamina (312 mg, 2,40 mmols) foi adicionado cloreto de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 32, 261 mg, 0,600 mmol) em DCM/THF(1/1) por gotejamento. A reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (30 mg, 9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_4S$, 543,6; m/z encontrada, 544,0+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,38-6,31 (m, 1H), 5,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,04-0,97 (m, 3H).

Exemplo 297: (R)-5-(4-(Ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



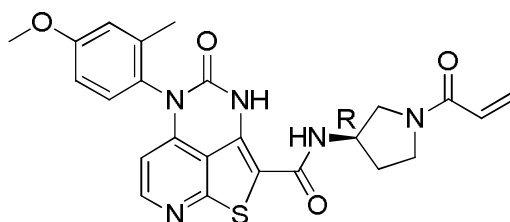
[001900] A uma solução de (R)-5-(4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 919, 80 mg, 0,16 mmol) em DCM (2 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (200 mg) e reagiu à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (48 mg, 58% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₁N₅O₃S, 505,6; m/z encontrada, 506,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,35-8,27 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,39-4,18 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,48-3,33 (m, 1H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 2H).

Exemplo 298: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001901] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrada, 528,0+. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,54 - 8,35 (m, 1H), 8,35 - 8,17 (m, 1H), 7,56 - 6,88 (m, 9H), 6,01 - 5,79 (m, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 1H), 2,35 - 1,50 (m, 16H).

Exemplo 299: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

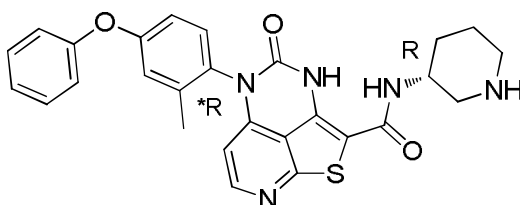


[001902] Etapa A: (R)-5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando 4-metóxi-2-metil-1-nitrobenzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenoxibenzeno na etapa B, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001903] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de trietilamina (0,105 mL, 0,756 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada (R)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (160 mg, 0,38 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 5 min, ácido acrílico (30

mg, 0,42 mmol), EDCI (87 mg, 0,45 mmol) e HOBt (61 mg, 0,45 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (27 mg, 14% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_4S$, 477,5; m/z encontrada, 478,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,24 (d, $J = 5,5$, 1H), 7,21--7,11 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,60-6,43 (m, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 5,5$, 1H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 6,2, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 4H).

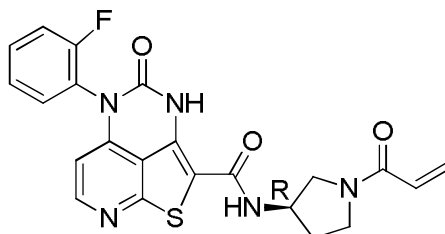
Exemplo 300: (R)-5-($^*R$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001904] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-H no Exemplo 1, e usando ácido 5-($^*R$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 63) e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,95 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,24-4,07 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,13-3,03 (m,

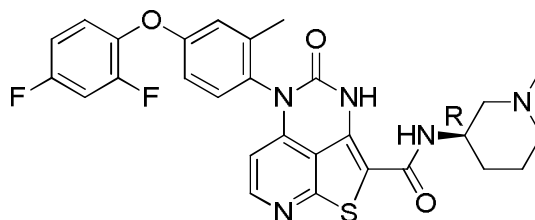
1H), 2,91-2,73 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H).

Exemplo 301: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001905] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₈FN₅O₃S, 451,5; m/z encontrada, 452,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,38 (s, 1H), 8,50- 8,34 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 2H), 6,69-6,42 (m, 1H), 6,20-6,08 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,72-5,57 (m, 1H), 4,59-4,33 (m, 1H), 3,88-3,59 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 2,23-1,91 (m, 2H).

Exemplo 302: (R)-5-(4-(2,4-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

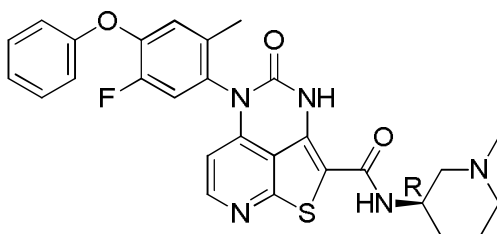


[001906] Etapa A:(R)-5-(4-(2,4-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2,4-difluorofenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001907] Etapa B: (R)-5-(4-(2,4-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2,4-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (210 mg, 0,39 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (249 mg, 1,18 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco 190 mg, 87% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅F₂N₅O₃S, 549,6; m/z encontrada, 549,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,37-7,21 (m, 2H), 7,21-7,10 (m, 1H), 7,08 -6,97 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,10-5,96 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,66-2,48 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Exemplo 303: (R)-5-(5-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

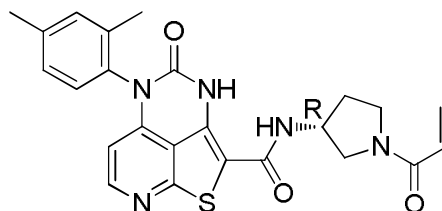


[001908] Etapa A: (R)-5-(5-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 1-bromo-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenzeno (Intermediário 45) no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄FN₅O₃S, 517,58; *m/z* encontrada, 518,0+.

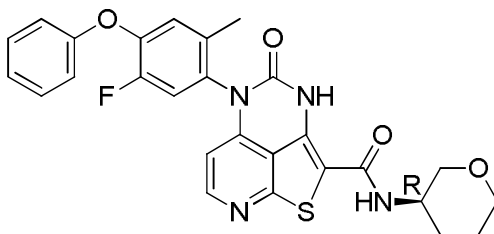
[001909] Etapa B: (R)-5-(5-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (115 mg, 0,222 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (94 mg, 0,44 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foi adicionado DCM (50 mL), MeOH (5 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (68 mg, 57% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆FN₅O₃S, 531,6; *m/z* encontrada, 532,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,34-8,22 (m, 1H), 8,15 (br, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,06-5,93 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 1H).

Exemplo 304: (R)-N-(1-Aciloilpiperolidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001910] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2,4-dimetilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{23}N_5O_3S$, 461,5; m/z encontrada, 462,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,29-10,12 (m, 1H), 8,48 - 8,34 (m, 1H), 8,31-8,19 (m, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,66-6,49 (m, 1H), 6,19-6,07 (m, 1H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,71-5,60 (m, 1H), 4,57-4,35 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H).

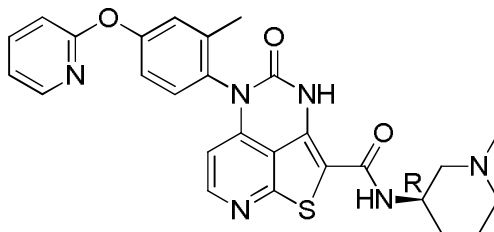
Exemplo 305: (R)-5-(5-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001911] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 1-bromo-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenzeno (Intermediário 45) no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-tetra-hidropiran-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$, 518,6; m/z encontrada, 519,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,25 (br, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 8,01 (br, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,13-6,03

(m, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,71-1,55 (m, 3H).

Exemplo 306: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



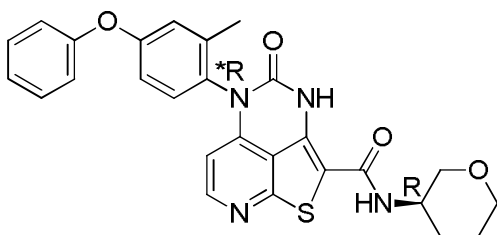
[001912] Etapa A:(R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando piridin-2-ol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001913] Etapa B:(R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,30 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H₂O) lentamente e agitada durante 10 min, em seguida NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0,600 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada por duas horas, em seguida NaOH (2 mL) foi adicionado e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (81 mg, 52% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; m/z encontrada, 515,1⁺. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29-8,18

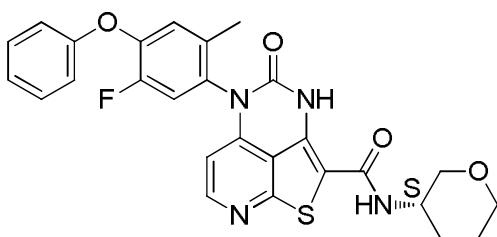
(m, 1H), 7,80-7,67 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,36-6,15 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 2,65-2,37 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 4H), 1,81-1,58 (m, 4H).

Exemplo 307: (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



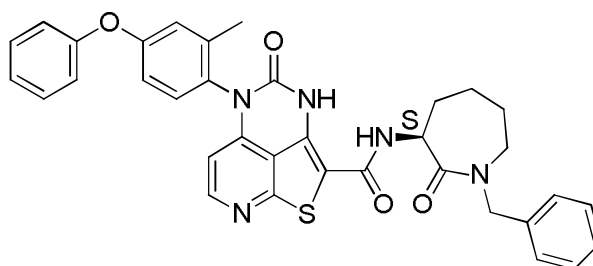
[001914] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R) no Exemplo 1, e usando (3R)-tetra-hidropiran-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₄O₄S, 500,6; m/z encontrada, 501,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) δ 8,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,83 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,36 – 3,31 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 3H).

Exemplo 308: (S)-5-(5-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



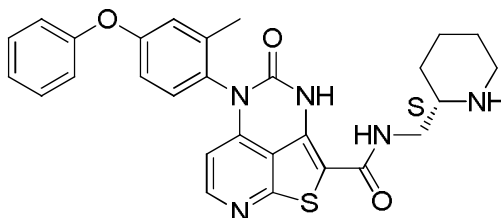
[001915] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 1-bromo-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenzeno (Intermediário 45) no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3S)-tetra-hidropiran-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}FN_4O_4S$, 518,6; m/z encontrada, 519,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,25 (br, 1H), 8,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,09 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 3H).

Exemplo 309: (S)-N-(1-Benzil-2-oxoazepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



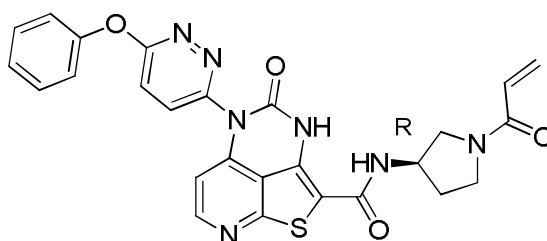
[001916] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando (3S)-3-amino-1-benzilazepan-2-ona no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{31}N_5O_4S$, 617,7; m/z encontrada, 618,0+. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) (δ 8,31 (s, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 6H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 3H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,09 - 5,99 (m, 1H), 4,75 - 4,70 (m, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 3,77 - 3,54 (m, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,36 - 1,18 (m, 1H).

Exemplo 310: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001917] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (S)-2-aminometil-1-N-Boc-piperidina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,62; m/z encontrada, 514,0+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,45 - 8,22 (m, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,25 - 6,91 (m, 6H), 6,40 - 6,15 (m, 1H), 6,09 - 5,82 (m, 1H), 3,60 - 2,53 (m, 7H), 2,23 - 2,07 (m, 3H), 1,92 - 1,15 (m, 6H).

Exemplo 311: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

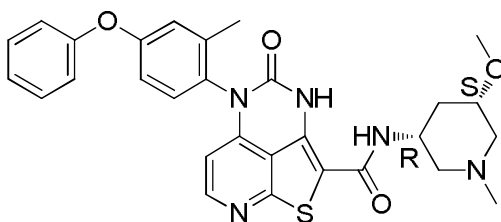


[001918] Etapa A: 6-Fenoxipiridazin-3-amina. Uma solução de 6-cloropiridazin-3-amina (1,295 g, 10,00 mmols), fenol (3,764 g, 40,00 mmols) e NaOH (1,6 g, 40 mmols) em água (10 mL) foi agitada a 190°C em um tubo vedado por 16 horas. A mistura foi dispersa entre EtOAc e água. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (0,5 g,

27% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{10}H_9N_3O$, 187,20; m/z encontrada, 188,0+.

[001919] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 6-fenoxipiridazin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{21}N_7O_4S$, 527,6; m/z encontrada, 528,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24-8,18 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 3H), 6,67-6,54 (m, 1H), 6,30-6,23 (m, 2H), 5,77-5,72 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H).

Exemplo 312: N-((3R,5S)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

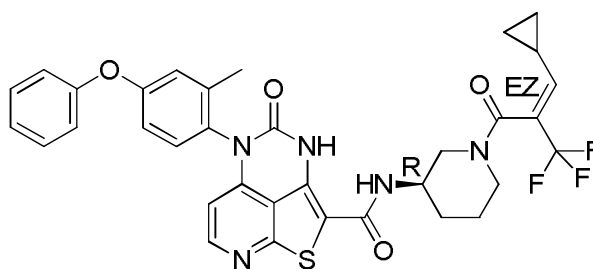


[001920] Etapa A: N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3R,5S)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 29) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_4S$,

529,61; m/z encontrada, 530,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,38-8,31 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,14-6,05 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H).

[001921] Etapa B: *N*-((3*R*,5*S*)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-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*-((3*R*,5*S*)-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (1 mL, 37% em peso, em H_2O) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (40 mg, 0,19 mmol) e reagiu à temperatura ambiente por 30 min. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de H_2O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (40 mg, 82%). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 543,6; m/z encontrada, 544,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,01-2,62 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H).

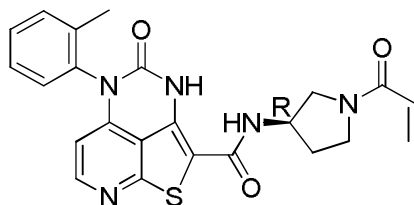
Exemplo 313: (*R,EZ*)-*N*-(1-(3-Ciclopropil-2-(trifluorometil)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001922] Etapa A:Ácido (EZ)-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)prop-2-enoico. A um frasco de fundo redondo foram adicionados ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (500 mg, 3,9 mmols), ciclopropanocarbaldeído (274 mg, 3,91 mmols), piperidina (33 mg, 0,39 mmol) e piridina (8 mL) e foi agitada a 100°C por 2 h sob N₂. A mistura foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um sólido marrom (53 mg, 7,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₇H₇F₃O₂, 180,12; m/z encontrada, 180,1⁺.

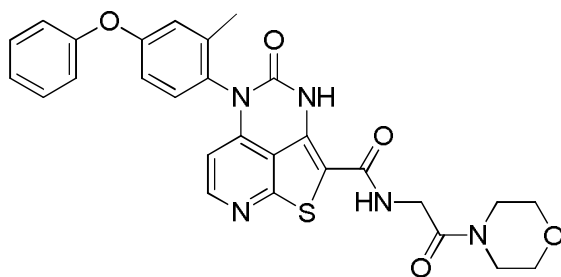
[001923] Etapa B:(R,EZ)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-(trifluorometil)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (EZ)-3-ciclopropil-2-(trifluorometil)prop-2-enoico (53 mg, 0,29 mmol), HATU (148 mg, 0,390 mmol) e di-isopropil-etilamina (77 mg, 0,60 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (15 mg, 8,2% de rendimento), uma mistura de dois isômeros (16,81% e 83,19%). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀F₃N₅O₄S, 661,7; m/z encontrada, 662,0⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,40-8,30 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 7,03-6,94 (m, 1H), 6,15-6,03 (m, 1H), 5,94-5,07 (m, 1H), 4,56-4,21 (m, 1H), 4,10-3,77 (m, 2H), 3,24-2,89 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,82-1,51 (m, 2H), 1,14-0,99 (m, 2H), 0,95-0,63 (m, 2H).

Exemplo 314: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001924] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-metil-anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{21}N_5O_3S$, 447,5; m/z encontrada, 448,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 5,5$, 1H), 7,46-7,26 (m, 4H), 6,63-6,47 (m, 1H), 6,22-6,11 (m, 1H), 5,86 (d, $J = 5,5$, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 3,91-3,40 (m, 4H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H).

Exemplo 315: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



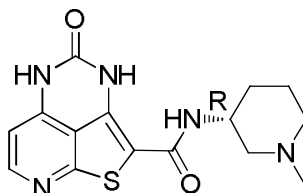
[001925] Etapa A:2-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)acetato de metila. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2-aminoacetato de metila no lugar

de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001926] Etapa B:Ácido 2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)acético. Uma solução de 2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)acetato de metila (1017 mg, 2,082 mmols) e NaOH (250 mg, 6,25 mmols) em MeOH/água (5 mL/5 mL) foi agitada sob refluxo por 4 horas. A reação foi concentrada sob vácuo até a metade do volume e o pH foi ajustado até pH = 6 com AcOH. O precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto do título (949 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001927] Etapa C:5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido 2-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)acético (150 mg, 0,32 mmol) e morfolina (42 mg, 0,48 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados HATU (240 mg, 0,63 mmol) e trietilamina (96 mg, 0,95 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (139 mg, 89% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_5S$, 543,6; m/z encontrada, 544,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,35 (br, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,51-3,42 (m, 4H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 316: (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



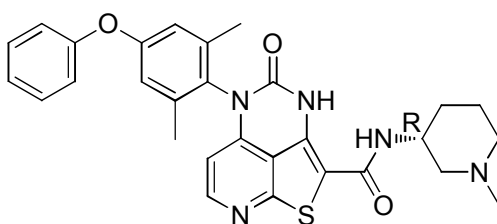
[001928] Etapa A: (R)-3-(5-(4-Metoxibenzil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G (2) no Exemplo 1 usando ácido 5-(4-metoxibenzil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 84) e (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de ácido 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.

[001929] Etapa B: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-3-(5-(4-metoxibenzil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (13 g, 24,2 mmols) em TFA (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, em seguida foi aquecida até 160°C por 8 horas em um tubo vedado, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada para produzir um sólido amarelo usado na etapa seguinte sem purificação adicional (7,6 g).

[001930] Etapa C: Formiato de (R)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de (R)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (7,6 g, 23,9 mmols) e formaldeído (10 mL, 37% em peso, em H₂O) em metanol (50 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (25,4 g, 119,7 mmols), em seguida, agitada à temperatura

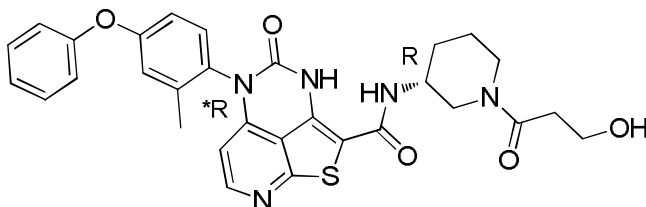
ambiente por 16 hr, concentrada e purificada por cromatografia flash eluindo com MeOH/água (contendo HCOOH a 0,1%) para obter o composto alvo como um sólido amarelo (5,8 g, 75%). MS (ESI): massa calculada para $C_{16}H_{19}N_5O_4S$, 377,4; m/z encontrada, 322,0 $[M-HCOOH+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, D_2O) (δ 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,30-4,03 (m, 1H), 3,72-3,53 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 4H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,25-2,02 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 1H).

Exemplo 317: (R)-5-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



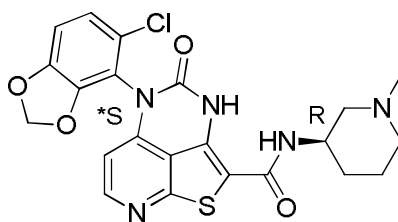
[001931] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 5-fluoro-1,3-dimetil-2-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; m/z encontrada, 528,7 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 5,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,20-4,17 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 4H), 2,01 (s, 6H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

Exemplo 318: (R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



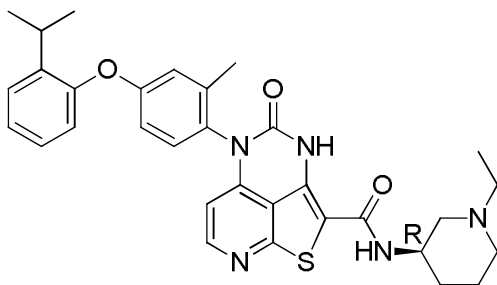
[001932] Uma solução de (R)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 60 mg, 0,11 mmol), ácido 3-hidroxipropanoico (20 mg, 0,22 mmol), HATU (55 mg, 0,15 mmol), e di-isopropiletilamina (35 mg, 0,28 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (29 mg, 46% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₅S, 571,6; m/z encontrada, 572,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,37-8,30 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,51-3,90 (m, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 1H).

Exemplo 319: (R)-5-(^{*}S)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001933] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 5-clorobenzo[*d*]dioxol-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando condições análogas às descritas no Exemplo 52, etapa B, e usando (*R*)-5-(*S*)-(5-clorobenzo[*d*]dioxol-4-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida no lugar de (*R*)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₀ClN₅O₄S, 485,94; *m/z* encontrada, 486,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,40 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 4,34-4,21 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H).

Exemplo 320: (*R*)-*N*-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



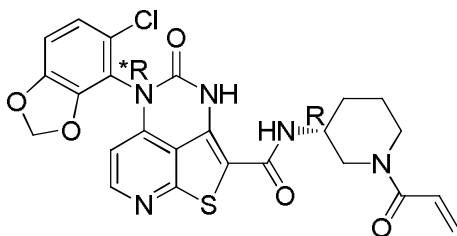
[001934] Etapa A: (*R*)-5-(4-(2-Isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-isopropilfenol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato

de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{31}N_5O_3S$, 541,66; m/z encontrada, 542,2+.

[001935] Etapa B: (R)-N-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-(2-isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) e acetaldeído (0,3 mL) em MeOH (6 mL) foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (118 mg, 0,555 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (72 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{35}N_5O_3S$, 569,7; m/z encontrada, 570,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OH) (δ 8,49 (s, 1H), 8,36-8,25 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,10-5,97 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 3H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

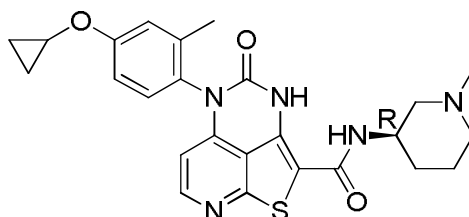
Exemplo 321: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001936] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R), e usando 5-clorobenzo[d]dioxol-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa

C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀ClN₅O₅S, 526,0; m/z encontrada, 526,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,70 (m, 1H), 6,24 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 2H), 5,77-5,66 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 0,5H), 4,31-4,24 (m, 0,5H), 4,20-4,12 (m, 0,5H), 4,03-3,90 (m, 1,5H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,97 -2,84 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H).

Exemplo 322: (R)-5-(4-Ciclopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001937] Etapla A:(R)-5-(4-Ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

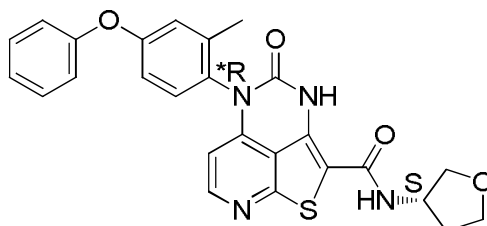
O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3-metil-4-nitrofenol e bromociclopropano no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001938] Etapla B:(R)-5-(4-Ciclopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de (R)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (120 mg, 0,26 mmol), formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O), e NaBH(OAc)₃

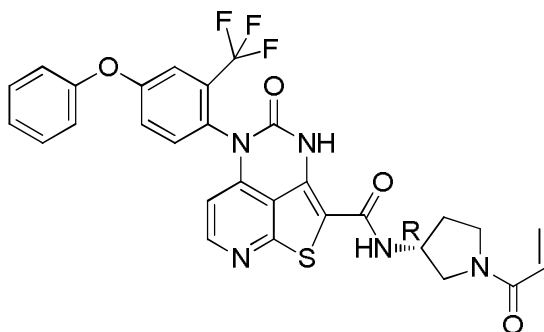
(83 mg, 0,39 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (45 mg, 36%). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{27}N_5O_3S$, 477,6; m/z encontrada, 478,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,41 (s, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,04-5,99 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 0,85-0,78 (m, 2H), 0,75-0,68 (m, 2H).

Exemplo 323: (S)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



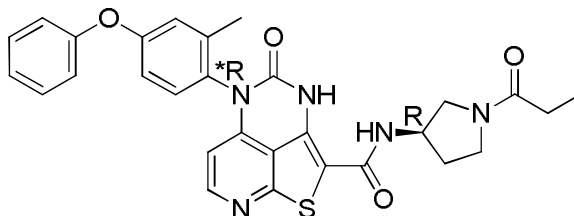
[001939] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), e usando (3*S*)-tetra-hidrofuran-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{22}N_4O_4S$, 486,5; m/z encontrada, 487,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62-4,48 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H).

Exemplo 324: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001940] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₂F₃N₅O₄S, 593,6; m/z encontrada, 594,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,39 (s, 1H), 8,54 – 8,18 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,37 (m, 4H), 7,34 – 7,14 (m, 3H), 6,70-6,45 (m, 1H), 6,23 – 5,97 (m, 2H), 5,74-5,55 (m, 1H), 4,63-4,35 (m, 1H), 3,95 – 3,38 (m, 4H), 2,27 – 1,87 (m, 2H).

Exemplo 325: (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

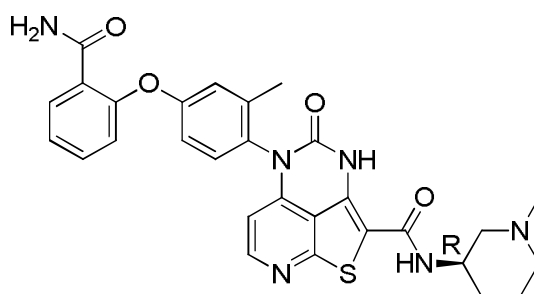


[001941] Etapa A: (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001942] Etapa B: (R)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (60 mg, 0,12 mmol) e trietilamina (30 mg, 0,3 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado propanoato de propanoíla (39 mg, 0,3 mmol) em DCM foi adicionado por gotejamento e foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, e em seguida, ela foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash, em seguida em CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (14 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,24 (s, 1H), 8,72 -8,48 (br, 1H), 8,30-8,17 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,92-5,77 (m, 1H), 4,56-4,35 (m, 1H), 3,81-3,31 (m, 4H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 3H).

Exemplo 326: (R)-5-(4-(2-Carbamoilfenóxi)-2-metilfenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



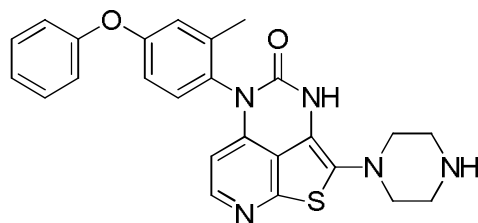
[001943] Etapa A: (R)-5-(4-(2-Carbamoilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-hidroxibenzamida no lugar de fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001944] Etapa B: (R)-5-(4-(2-Carbamoilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

A uma solução de (R)-5-(4-(2-carbamoilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (315 mg, 0,116 mmol) em DCM foram adicionados formaldeído (1,0 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (49 mg, 0,23 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), água (30 mL), e uma solução aquosa de NH₄OH (2 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (17 mg, 26% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,4⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 10,82 (br, 1H), 8,25 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,18-8,03 (m, 1H), 7,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 1H).

Exemplo 327: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[001945] 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 27, 1,50 g, 3,59 mmols) em 1-metil-2-pirrolidinona (15 mL) foi adicionado acetato de prata (120 mg, 0,72 mmol) e carbonato de potássio (149 mg, 1,08 mmol) e foi agitada a 120°C por 30 minutos. A reação foi filtrada e a camada orgânica foi coletada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂) para produzir o composto do título (1,2 g, 89% de rendimento).

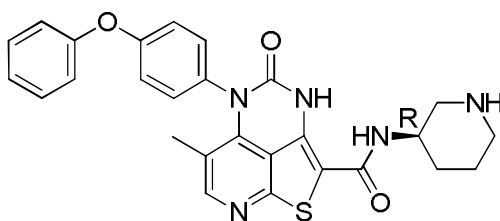
[001946] Etapa C: 2-Cloro-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (1000 mg, 2,68 mmols) em CHCl₃ (20 mL) foi adicionado NCS (358 mg, 2,68 mmols) e foi agitada de um dia para o outro a 15°C. A reação foi vertida em solução aquosa de NaHCO₃ (25 mL) e extraída com DCM (30 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂) para produzir o composto do título (1,0 g, 92% de rendimento).

[001947] ETAPA D: 4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução de 2-cloro-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (200 mg, 0,49 mmol) em DMSO (3 mL) foram adicionados 1-Boc-piperazina (913 mg, 4,90 mmols), Cu (6,4 mg, 0,10

mmol), iodeto de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol) e fosfato de potássio (312 mg, 1,47 mmol) e foi irradiada usando um micro-ondas a 120°C por 2,5 h. A reação foi vertida em ácido cítrico (25 mL, 4 M em água) e extraída com diclorometano (30 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até a secura e o resíduo foi purificado por HPLC em RP-C18 preparativa para produzir o composto do título (40 mg).

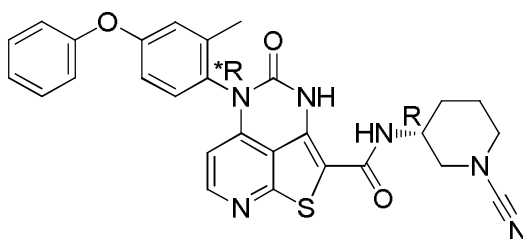
[001948] ETAPA E:5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. Uma solução de 4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila (30 mg, 0,054 mmol) em MeOH (1 mL) e HCl concentrado (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi vertida em solução aquosa de NaHCO₃ (50 mL) e extraída com DCM (3 × 30 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura saturada (50 mL), secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC em RP-C18 preparativa para produzir o composto do título como um sal do ácido trifluoroacético (12 mg, 96% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₃N₅O₂S, 457,5; m/z encontrada, 458,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,67 (s, 1H), 8,77 (br, 2H), 8,17 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,36-3,18 (m, 4H), 3,16-2,98 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).

Exemplo 328: (R)-6-Metil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001949] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-iodo-5-metilpiridina-3-carbonitrila e 4-fenoxianilina no lugar de 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila e 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,20 (s, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 4H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 4H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 3,53 (dd, *J* = 4,04, 12,13 Hz, 1H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 2,88 - 3,01 (m, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,67 - 1,91 (m, 2H), 1,61 (s, 3H).

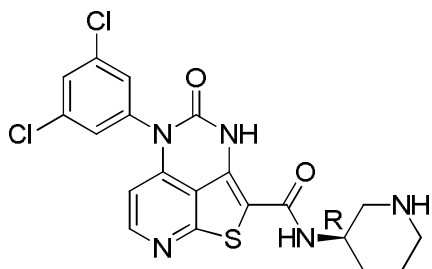
Exemplo 329: (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001950] Uma solução de (R)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 52,5 mg, 0,105 mmol), BrCN (13,4 mg, 0,126 mmol), e trietilamina (21 mg, 0,21 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (30 mg, 53% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,29-8,22 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,98-5,90 (m, 1H),

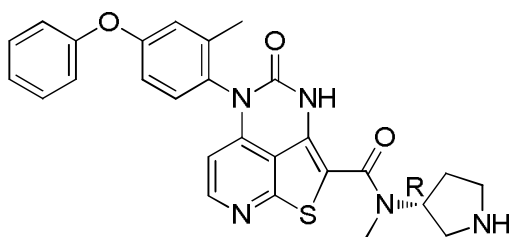
3,99-3,95 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H).

Exemplo 330: (R)-5-(3,5-Diclorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



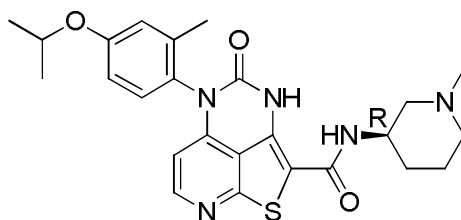
[001951] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3,5-dicloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₂S, 462,4; m/z encontrada, 461,9⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H).

Exemplo 331: (R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001952] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 1H), 5,96 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,75 – 4,53 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,32 – 1,86 (m, 6H).

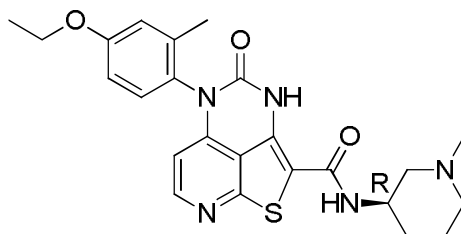
Exemplo 332: (R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001953] Uma solução de (R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 70, 100 mg, 0,22 mmol) em DCM (5 mL) e foi tratada com formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H_2O). À mistura de reação agitada foi adicionado $NaBH(OAc)_3$ (91 mg, 0,43 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, e em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (27 mg, 26% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{29}N_5O_3S$, 479,6; m/z encontrada, 480,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 8,24 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 5,89-5,78 (m, 1H), 4,73-4,59 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,18 (s,

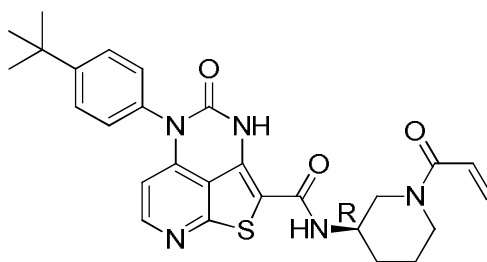
3H), 2,01 (s, 3H), 1,92-1,64 (m, 5H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H).

Exemplo 333: (R)-5-(4-Etóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001954] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1, e usando 3-metil-4-nitrofenol e bromoetano no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z encontrada, 466,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,51-3,37 (m, 1H), 3,27-3,14 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 3H).

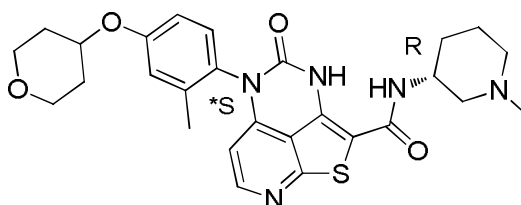
Exemplo 334: (R)-N-(1-Acroleilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001955] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

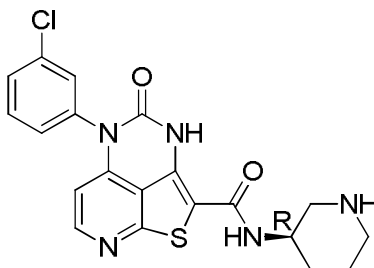
Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-(*terc*-butil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₃S, 503,6; m/z encontrada, 504,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,21 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,18-8,05 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,90-6,73 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,53-4,19 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,18-2,93 (m, 1H), 2,82-2,63 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,85-1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 335: (*R*)-5-(^{*}*S*)-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)óxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



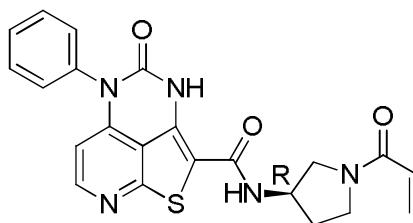
[001956] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 343, etapas A-B, e obtendo o atropisômero ^{*}*S* ao invés do atropisômero ^{*}*R* na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₁N₅O₄S, 521,63; m/z encontrada, 522,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,41 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 5H), 2,16-1,95 (m, 8H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 3H).

Exemplo 336: (R)-5-(3-Clorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001957] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-cloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₈ClN₅O₂S, 427,9; *m/z* encontrada, 427,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,65 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,82-2,73 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,72-1,53 (m, 2H).

Exemplo 337: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001958] Etapa A: Ácido 4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-F no

Exemplo 1, e usando anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C.

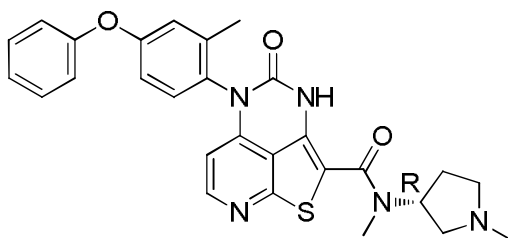
[001959] Etapa B: Cloreto de 4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila. A uma solução de ácido 4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (200 mg, 0,64 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado dicloreto de oxalila (4 mL) e foi agitada a 60°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido marrom (200 mg, 95% de rendimento).

[001960] Etapa C: 3-(4-Oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. A uma solução de cloreto de 4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (200 mg, 0,61 mmol) em DCM (4 mL) foram adicionados (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 1,07 mmol) e trietilamina (100 mg, 0,99 mmol) e reagiu à temperatura ambiente por 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente com H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (150 mg, 52% de rendimento).

[001961] ETAPA D: (*R*)-4-Oxo-5-fenil-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-(4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (150 mg, 0,31 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado HCl concentrado (2 mL) e reagiu à temperatura ambiente por 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido vermelho (100 mg, 84% de rendimento).

[001962] ETAPA E: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-4-oxo-5-fenil-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol) em DCM (4 mL) foram adicionados cloreto de prop-2-enoila (25 mg, 0,28 mmol) e trietilamina (45 mg, 0,45 mmol) e reagiu à temperatura ambiente por 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente pela adição de H₂O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido vermelho (105 mg, 91,6% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₉N₅O₃S, 433,5; m/z encontrada, 434,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,28-8,24 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 3H), 7,46-7,40 (m, 2H), 6,66-6,52 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H), 5,78-5,69 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,03-3,68 (m, 3H), 3,59-3,49 (m, 1H), 2,32-2,07 (m, 2H).

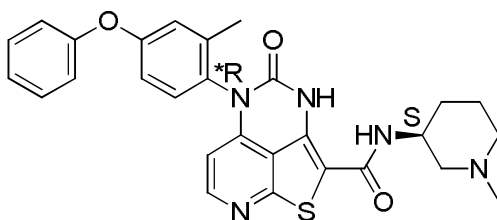
Exemplo 338: (R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001963] Etapa A: (R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001964] Etapa B: (R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,19 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (30 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0,57 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (67 mg, 99% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,95 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 1H).

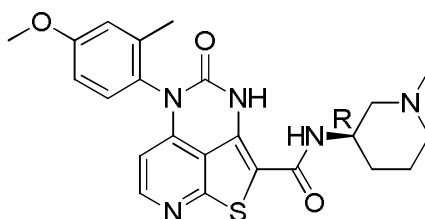
Exemplo 339: (S)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001965] Etapa A: (S)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R), e usando (S)-1-boc-3-aminopiperidina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001966] Etapa B: (S)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de micro-ondas seco em estufa contendo uma barra de agitação sob Ar foram adicionados (S)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (59,9 mg, 0,12 mmol), cianoboro-hidreto de sódio (18 mg, 0,29 mmol) e MeOH (4 mL) e o frasco foi resfriado até 0°C em um banho de gelo. Em seguida, formaldeído aq uoso (0,01 mL, 37% em peso, em H₂O) foi adicionado através de uma seringa por uma tampa com septo e a reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura reacional foi purificada por HPLC para produzir o composto do título (14,7 mg, 23,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,0+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,80 (m, 5H), 5,90 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,13 - 3,51 (m, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 1H), 2,69 - 2,52 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 5H), 1,90 - 1,30 (m, 5H).

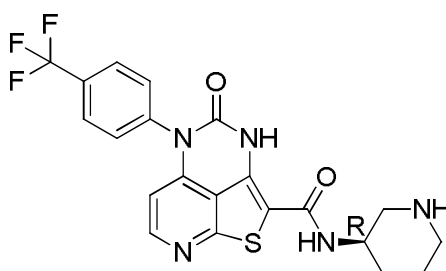
Exemplo 340: (R)-5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001967] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 4-metóxi-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na

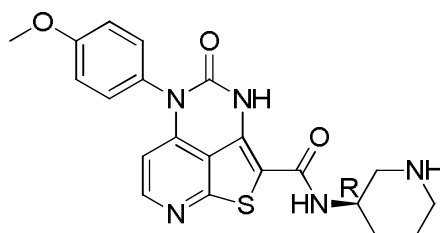
etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_3S$, 451,5; m/z encontrada, 452,2+. RMN ^1H (400 MHz, cd_3od) (δ 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,05-5,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H).

Exemplo 341: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



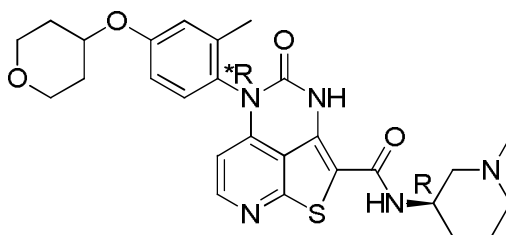
[001968] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-(trifluorometil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (*R*)-*terc*-butila 3-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$, 461,5; m/z encontrada, 462,0+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,32 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,37-8,33 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,11 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 2H).

Exemplo 342: (R)-5-(4-Metoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001969] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-metoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₂₁N₅O₃S, 423,5; *m/z* encontrada, 423,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,48 (s, 1H), 8,28-8,20 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,74 (brs, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,82 (brs, 1H), 1,60 (brs, 2H).

Exemplo 343: (*R*)-5-(**R*)-(2-Metil-4-((tetra-Hidro-2*H*-piran-4-il)óxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

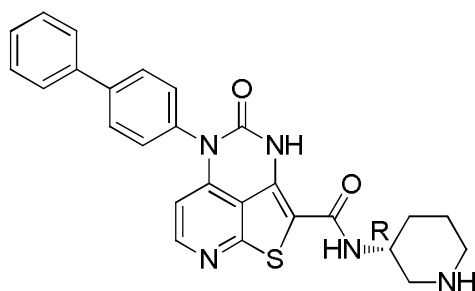


[001970] Etapa A: (*R*)-5-(**R*)-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas D-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), e usando 2-cloro-4-(2-metil-4-tetra-hidropiran-4-iloxianilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 31 no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G (216 mg).

[001971] Etapa B: (*R*)-5-(**R*)-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)óxi)fe-

nil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(**R*)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)óxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (80 mg, 0,16 mmol), formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O), e NaBH(OAc)₃ (50 mg, 0,24 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (25 mg, 29% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₁N₅O₄S, 521,6; m/z encontrada, 522,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,36-8,28 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,09-6,95 (m, 2H), 6,08-6,01 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,68-3,56 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 5H), 2,16-1,95 (m, 8H), 1,87-1,63 (m, 4H).

Exemplo 344: (*R*)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



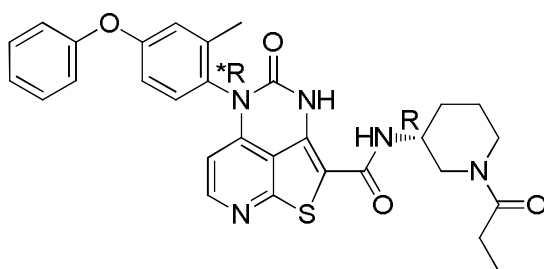
[001972] Etapa A:3-(5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. A um frasco de micro-ondas de 2 a 5 mL com barra de agitação foram adicionados complexo de diclorometano dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) (5,4 mg, 0,0066 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (86,7 mg, 0,328 mmol), 4-aminobifenila (56,8

mg, 0,336 mmol) e Cs_2CO_3 (151 mg, 0,463 mmol) à temperatura ambiente. O frasco foi vedado, carregado com dioxano (0,66 mL) com uma seringa e rapidamente evacuado/esguichado com argônio (4x). A mistura foi agitada a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi tratada com 3-(2-mercaptoacetamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (Intermediário 22) (0,51 mL, 0,65 M, 0,33 mmol) com uma seringa à temperatura ambiente, e agitada sob argônio a 150°C por 15 min. A mistura foi, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente, aberta e tratada com CDI (218 mg, 1,34 mmol) em uma porção sob ar. O frasco de micro-ondas foi refechado, evacuado/esguichado com argônio (4x) e agitado a 150°C sob argônio durante 15 minutos. A reação foi, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M (1 × 10 mL; pH final ~4-5), ácido cítrico 0,1 M (1 × 10 mL; pH final ~2), e K_2CO_3 2 M (1 × 10 mL; pH final > 10). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma espuma amarela (89,7 mg, 48%).

[001973] Etapa C: (*R*)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-([1,1'-bifenil]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (86,6 mg, 0,152 mmol) em dioxano (0,76 mL, 0,2 M, 0,152 mmol) em um frasco reacional de 8 mL foi agitada sob ar à temperatura ambiente enquanto HCl (4 M em dioxano, 2 mL, 8 mmol) foi adicionado por gotejamento durante ~1 min e, em seguida, foi tampado e agitado à temperatura ambiente durante uma hora, filtrada para coletar o precipitado, lavada com dioxano (1 × 2 mL) e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó esbranquiçado (65,4 mg, 85,0%). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 469,6; *m/z* encontrada,

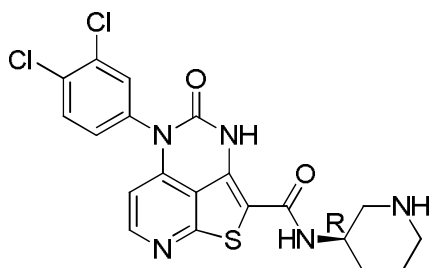
470,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ ppm 8,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 4H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,24 - 4,35 (m, 1H), 3,55 (dd, $J = 12,1, 4,0$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,92 - 3,04 (m, 2H), 2,04 - 2,16 (m, 2H), 1,71 - 1,93 (m, 2H)

Exemplo 345: (R)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



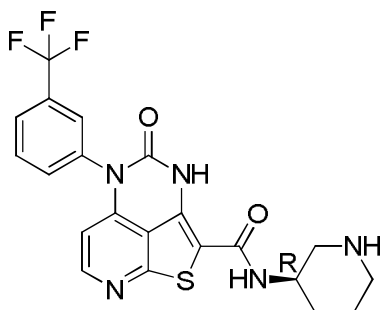
[001974] A uma solução de (R)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 50 mg, 0,10 mmol) em DCM (15 mL) foram adicionados trietilamina (30 mg) e cloreto de acróila (26 mg, 0,20 mmol) e a mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (31 mg, 56% 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, 556,1 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,58-3,77 (m, 3H), 3,19-2,98 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,58-2,17 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,92-1,43 (m, 3H), 1,14-1,06 (m, 3H).

Exemplo 346: (R)-5-(3,4-Diclorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001975] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3,4-dicloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₂S, 462,4; m/z encontrada, 461,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H).

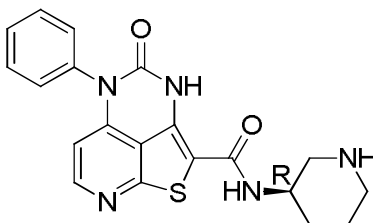
Exemplo 347: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001976] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-(trifluorometil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (*R*)-*terc*-butila 3-

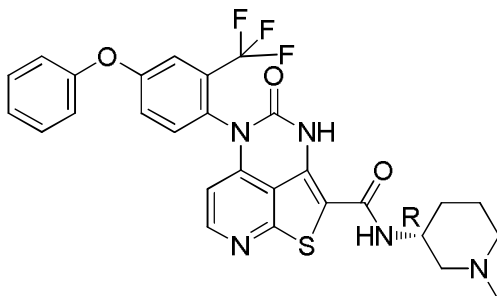
aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_2S$, 461,5; m/z encontrada, 461,9⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,72 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88-7,72 (m, 3H), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,72-1,51 (m, 2H).

Exemplo 348: (R)-4-Oxo-5-fenil-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001977] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{19}N_5O_2S$, 393,5; m/z encontrada, 394,0⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,85-5,82 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H).

Exemplo 349: (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

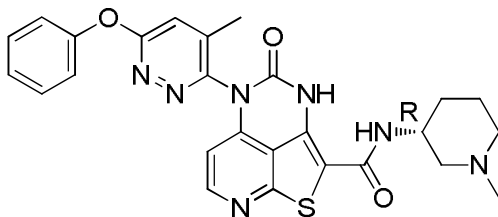


[001978] Etapa A: (R)-4-Oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001979] Etapa B: (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (150 mg, 0,25 mmol) e formaldeído (1,0 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (20 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (162 mg, 0,764 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 16 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (116 mg, 80,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄F₃N₅O₃S, 567,6; m/z encontrada, 568,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35-8,25 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,37 (m, 4H), 7,33 – 7,17 (m, 3H), 6,00-5,90 (m, 1H), 4,10-3,83 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,83-2,63 (m, 1H), 2,28 (s,

3H), 2,18-1,91 (m, 2H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 1H), 1,46 – 1,28 (m, 1H).

Exemplo 350: (R)-5-(4-Metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

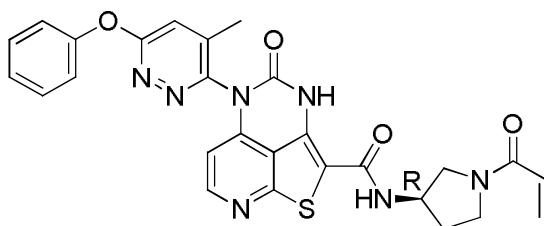


[001980] Etapa A:(R)-5-(4-Metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, e C-H no Exemplo 1, e usando 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A (sem a etapa B), e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001981] Etapa B:(R)-5-(4-Metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(4-metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (20 mg, 0,040 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (34 mg, 0,16 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foi adicionado DCM (50 mL), MeOH (5 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por CCF para produzir o composto do título como um sólido amarelo (8 mg, 38% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₅N₇O₃S, 515,6; m/z encontrada, 516,4⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,55 (br, 1H), 8,16-8,10 (br, 1H),

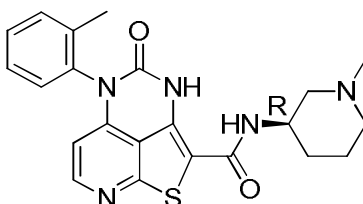
7,74 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,34-7,24 (m, 3H), 6,11-6,05 (br, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H).

Exemplo 351: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

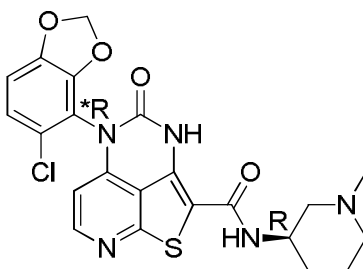


[001982] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, e C-G no Exemplo 1, e usando 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A (sem a etapa B), e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,14 (br, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 3H), 6,66-6,50 (m, 1H), 6,24-6,03 (m, 2H), 5,71-5,60 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,21-1,85 (m, 2H).

Exemplo 352: (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



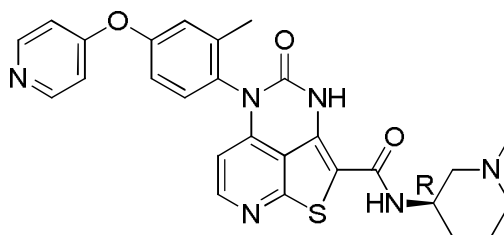
[001983] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_2S$, 421,5; m/z encontrada, 422,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) δ 8,20 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 5H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 1H). Exemplo 353: (R)-5-(^{*}R)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001984] Etapa A: (R)-5-(^{*}R)-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R), e usando 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila e 5-cloro-1,3-benzodioxol-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{18}ClN_5O_4S$, 471,92; m/z encontrada, 472,0⁺.

[001985] Etapa B: (R)-5-(**R*)-(5-Clorobenzo[*d*]dioxol-4-il)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (*R*)-5-(**R*)-(5-clorobenzo[*d*]dioxol-4-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (103 mg, 0,218 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (6 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (92 mg, 0,44 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (18 mg, 17% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₀ClN₅O₄S, 485,9; m/z encontrada, 486,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,33-4,20 (m, 1H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,86-2,67 (m, 5H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 1H).

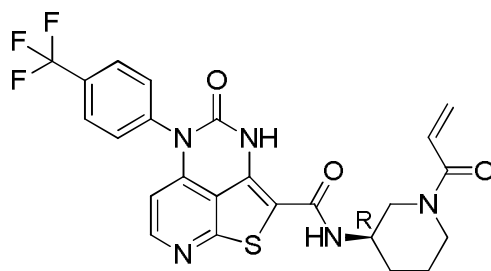
Exemplo 354: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001986] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando piridin-4-ol no lugar de fenol na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[001987] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (110 mg, 0,22 mmol) e formaldeído (0,3 mL, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0,66 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 1 h, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (72 mg, 64% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; m/z encontrada, 515,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,40-8,24 (m, 1H), 8,17 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,74-7,52 (m, 2H), 6,59 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,16-5,94 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,09-2,09 (m, 1H), 2,72-2,44 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,04-1,86 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,65-1,49 (m, 1H).

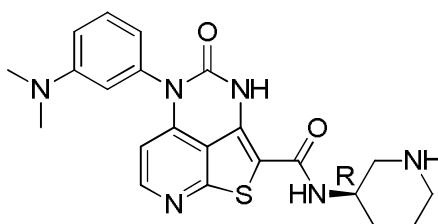
Exemplo 355: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001988] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-(trifluorometil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀F₃N₅O₃S, 515,5; m/z encontrada, 516,0⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 8,33

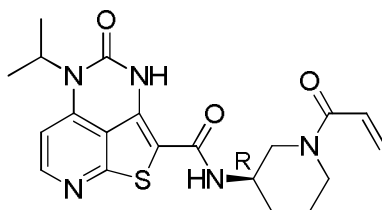
(d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,14-8,08 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,78 (brs, 1H), 6,13-6,07 (m, 2H), 5,69 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,54-4,16 (m, 1H), 4,10-3,74 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,43 (s, 1H).

Exemplo 356: (R)-5-(3-(Dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



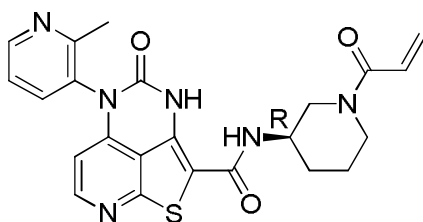
[001989] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-(dimetilamino)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_2S$, 436,5; m/z encontrada, 437,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H).

Exemplo 357: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-isopropil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001990] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando propan-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{23}N_5O_3S$, 413,5; *m/z* encontrada, 414,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,43-8,33 (m, 3H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,85-6,74 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,68 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,43-4,10 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,13-2,85 (m, 3H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,61 (s, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Exemplo 358: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001991] Etapa A: 2-Cloro-4-[(2-metil-3-piridil)amino]piridina-3-carbonitrila. A um frasco de micro-ondas de 10 a 20 mL foram adicionados, em sequência, 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila (429 mg, 1,62 mmol), 2-metilpiridin-3-amina (175 mg, 1,62 mmol), acetato de paládio (II) (7,3 mg, 0,032 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (26 mg, 0,049 mmol) e Cs_2CO_3 (740 mg, 2,27 mmols). O frasco foi vedado e foi evacuado e reabastecido com argônio três vezes e dioxano (3,2 mL) foi adicionado. O frasco foi descarregado e reabastecido com argônio uma vez. A suspensão foi aquecida durante 5 minutos em um banho de óleo de 50°C sob argônio e, então, o frasco vedado foi aquecido durante 30 minutos em um banho de óleo a 150°C. A suspensão foi removida do banho de aquecimento e armazenada à temperatura ambiente de um dia para o

outro. A mistura de reação bruta foi usada diretamente na etapa seguinte.

[001992] Etapa B: (3R)-3-[[3-Amino-4-[(2-metil-3-piridil)amino]tieno[2,3-b]piridina-2-carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. A um tubo vedado contendo 2-cloro-4-[(2-metil-3-piridil)amino]piridina-3-carbonitrila (397 mg, 1,62 mmol) foi adicionada uma solução 0,5 M de (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) em dioxano (3,89 mL, 1,95 mmol) e foi aquecida em um tubo vedado em um banho de óleo a 150°C durante 15 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente para fornecer o composto do título, que foi usado diretamente na reação seguinte.

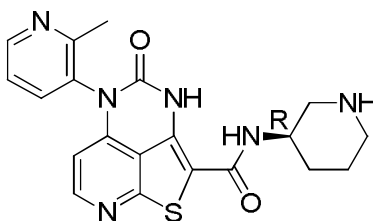
[001993] Etapa C: 3-(5-(2-Metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. A um frasco reacional contendo (3R)-3-[[3-amino-4-[(2-metil-3-piridil)amino]tieno[2,3-b]piridina-2-carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (783 mg, 1,62 mmol) foi adicionado CDI (1,052 g, 6,488 mmols). O frasco de reação foi vedado e o frasco foi evacuado e reabastecido com argônio duas vezes. A mistura foi aquecida durante 5 minutos em um banho de óleo a 50°C sob argônio, em seguida foi aquecida a 150°C durante 10 minutos e, então, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de NaCl saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (699,7 mg, 84,82% de rendimento).

[001994] ETAPA D: (R)-5-(2-Metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-(5-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazacenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (699,7 mg, 1,376 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado HCl em dioxano (5 mL, 4 M, 20 mmols). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi filtrada, o precipitado foi lavado com dioxano e foi seco ao ar. O sólido gomoso foi dissolvido em uma mistura de MeOH e DCM e a solução resultante foi concentrada até a secar e seca sob vácuo para produzir um sólido amarelo espumoso (689,3 mg). Parte do resíduo (200 mg) foi purificado por HPLC para fornecer o composto do título como um sólido branco (36,9 mg).

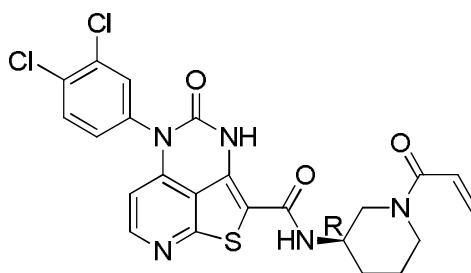
[001995] ETAPA E: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida. A uma suspensão de (*R*)-5-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida bruta (127 mg, 0,264 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionada trietilamina (147 µL, 1,06 mmol). À suspensão resultante adicionou-se uma solução de cloreto de acrilóila em DCM (2,9 mL, 0,10 M, 0,29 mmol). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. A mistura reacional foi concentrada até a secar, o resíduo foi dissolvido em MeOH e purificado por HPLC para produzir o composto do título como um pó branco (15,6 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₂N₆O₃S, 462,5; m/z encontrada, 463,2+. RMN ¹H (400 MHz, MeOH, 1:1 mistura de rotâmeros) (δ 8,72 - 8,77 (m, 1H), 8,38 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,16 - 8,24 (m, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 1H), 6,75 - 6,86 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 4,04, 16,67 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 9,09 Hz, 1H), 4,51 - 4,59 (m, 0,5 H), 4,26 - 4,35 (m, 0,5 H), 4,14 - 4,21 (m, 0,5 H), 3,92 - 4,06 (m, 1,5 H), 3,13 - 3,26 (m, 1H), 2,83-2,99 (m, 1H), 2,03 - 2,12 (m, 1H), 1,83 - 1,94 (m, 1H), 1,66 - 1,83 (m, 1H), 1,53 - 1,66 (m, 1H).

Exemplo 359: (R)-5-(2-Metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001996] O composto do título foi preparado usando as condições descritas no Exemplo 358, etapas A-D. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{20}N_6O_2S$, 408,5; m/z encontrada, 409,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,70 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 5,05, 8,08$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 4,28 (tt, $J = 3,85, 10,80$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 4,04, 12,13$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 12,63$ Hz, 1H), 2,87 - 3,04 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,62 - 1,95 (m, 2H).

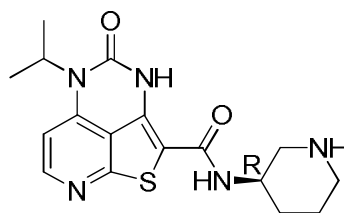
Exemplo 360: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001997] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3,4-dicloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_3S$, 516,4; m/z encontrada, 515,8⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,83 (d,

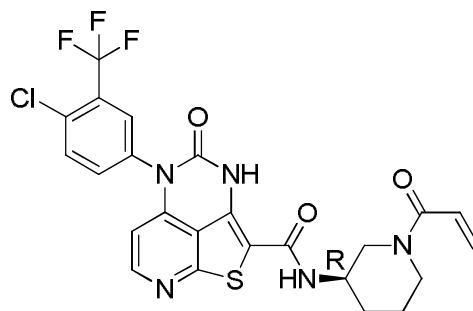
$J = 8,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 16,7$, 10,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,23 (dd, $J = 16,5$, 7,4 Hz, 1H), 5,79-5,74 (m, 1H), 4,59-4,24 (m, 1H), 4,21-3,94 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,78 (brs, 1H), 1,63 (brs, 1H).

Exemplo 361: (R)-5-Isopropil-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



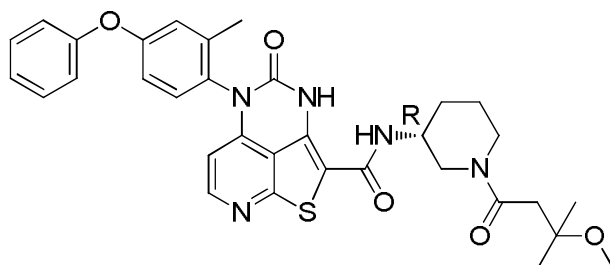
[001998] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando propan-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{17}H_{21}N_5O_2S$, 359,4; m/z encontrada, 360,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 9,99 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,25-4,11 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,79-1,57 (m, 2H), 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplo 362: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[001999] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₁₉ClF₃N₅O₃S, 550,0; *m/z* encontrada, 549,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,29 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,72 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 4,53-4,17 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,19-2,94 (m, 2H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 1H).

Exemplo 363: (*R*)-*N*-(1-(3-Metóxi-3-metilbutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

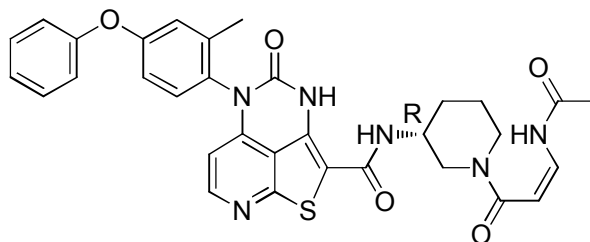


[002000] Etapas A:Ácido 3-metóxi-3-metilbutanoico. A uma solução resfriada de hipobromito de sódio [preparada a partir de NaOH (1,6 g, 40 mmols), bromo (3,2 g, 20 mmols) e água (6 g)] foi adicionada, sob agitação, 4-metóxi-4-metilpentan-2-ona (650 mg, 5,0 mmols), mantendo a temperatura abaixo de 20°C. Após a adição da cetona ter sido completada, a mistura de reação foi agitada por mais 3 h, a camada de bromoformio foi removida e a camada aquosa foi lavada repetidamente com ácido sulfúrico diluído, e bissulfito de sódio foi adicionado para acabar com o excesso de bromo. O ácido foi isolado por extração com éter, lavado com salmoura e seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado até

à secura para produzir o composto do título como um óleo amarelo (201 mg).

[002001] Etapa B: (R)-N-(1-(3-Metóxi-3-metilbutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido 3-metóxi-3-metilbutanoico (45 mg, 0,34 mmol), HATU (138 mg, 0,363 mmol) e trietilamina (0,156 mL, 1,12 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (80 mg, 46% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{35}N_5O_5S$, 613,7; m/z encontrada, 614,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37-8,29 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,15-6,00 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,26-3,91 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,96-2,68 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,72-1,47 (m, 2H), 1,34-1,24 (m, 6H).

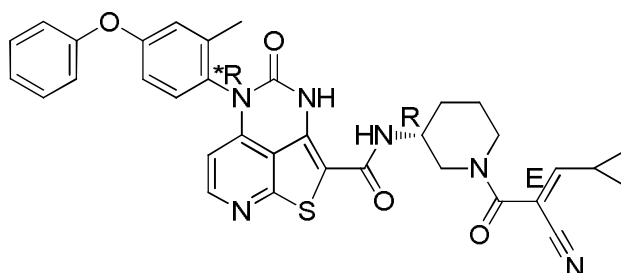
Exemplo 364: (R,Z)-N-(1-(3-Acetamidoacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002002] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,4 mmol), ácido (Z)-3-acetamidoprop-2-enoico (Intermediário 33, 129 mg, 1,00 mmol), trietilamina (101 mg,

1,00 mmol) e HATU (380 mg, 1,0 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (13 mg, 5,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{30}N_6O_5S$, 610,7; m/z encontrada, 611,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 4H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 1H), 4,16-3,88 (m, 3H), 3,15-2,94 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 7H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H).

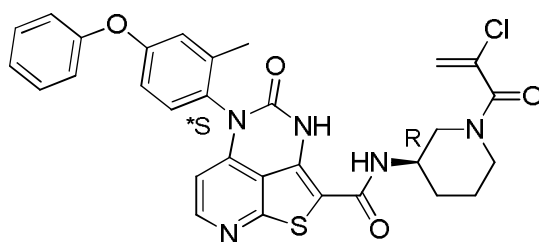
Exemplo 365: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002003] Uma solução de (R)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 60 mg, 0,12 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) (23 mg, 0,17 mmol), HATU (55 mg, 0,15 mmol) e trietilamina (0,062 mL 0,45 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (13 mg, 18% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; m/z encontrada, 619,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz,

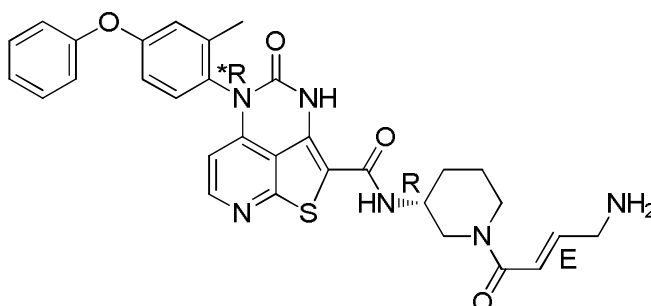
1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,61-6,49 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,80-1,59 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 2H), 1,02-0,82 (m, 2H).

Exemplo 366: (R)-N-(1-(2-Cloroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002004] A uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 50 mg, 0,09 mmol), ácido 2-cloroprop-2-enoico (20 mg, 0,19 mmol), HATU (46 mg, 0,12 mmol) e di-isopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, e por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (10 mg, 18% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}ClN_5O_4S$, 588,1; m/z encontrada, 588,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,36-8,30 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 5,72 (m, 2H), 4,45-3,88 (m, 3H), 3,25-2,90 (m, 2H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H).

Exemplo 367: (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

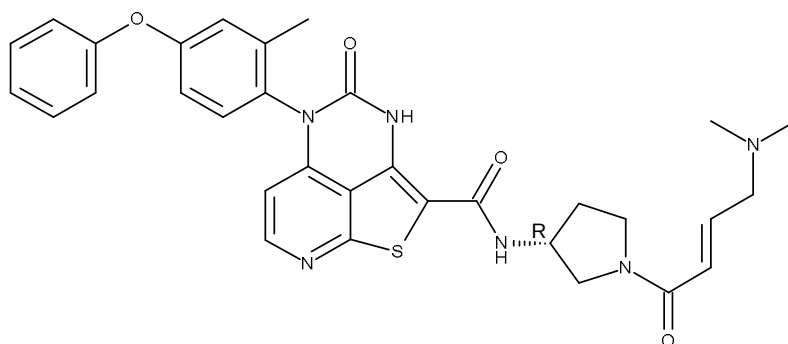


[002005] Etapa A:(4-(3-(5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 60 mg, 0,11 mmol), ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermediário 12, 45 mg, 0,22 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol) e di-isopropiletilamina (36 mg, 0,28 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido branco (43 mg, 56% de rendimento).

[002006] Etapa B:(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (4-(3-(5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila (43 mg, 0,063 mmol), HCl concentrado (5 mL) e MeOH (5 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora, A mistura foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (19 mg, 48% de

rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{30}N_6O_4S$, 582,7; m/z encontrada, 583,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38-8,32 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 6,13-6,06 (m, 1H), 4,45-3,90 (m, 3H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,23-3,07 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Exemplo 368: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



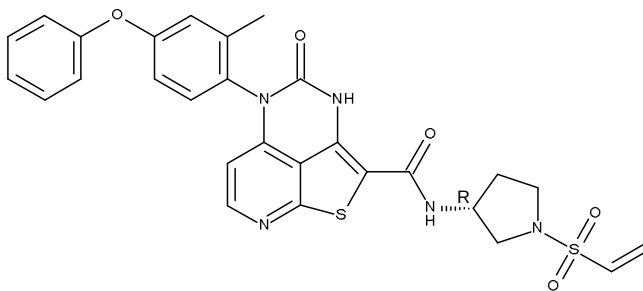
[002007] Etapa A:(4-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 300 mg, 0,58 mmol), ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermediário 12, 231 mg, 1,15 mmol), HATU (284 mg, 0,747 mmol) e DIEA (186 mg, 1,44 mmol) em DMF (6 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash usando dois métodos diferentes para produzir o composto do título como um sólido branco (265 mg, 68,9% de rendimento).

[002008] Etapa B:(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados

(4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila (265 mg, 0,396 mmol), HCl concentrado (8 mL) e MeOH (8 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (188 mg, 75,5% de rendimento).

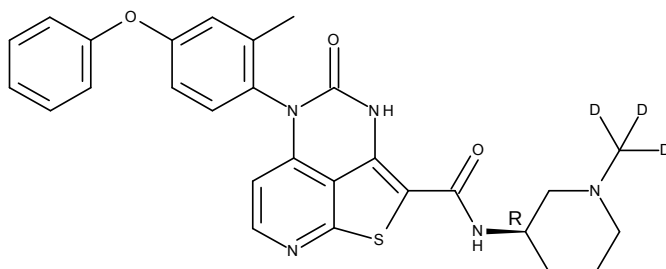
[002009] Etapas C: (*R,E*)-*N*-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R,E*)-*N*-(1-(4-aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (135 mg, 0,220 mmol), formaldeído (0,2 mL, 37% em peso, em H₂O), e NaBH(OAc)₃ (93 mg, 0,44 mmol) em DCM (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (63 mg, 43% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; m/z encontrada, 597,3+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,09-3,69 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 1H), 2,63 (s, 6H), 2,40-2,15 (m, 2H), 2,12 (s, 3H)

Exemplo 369: (*R*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002010] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G e usando cloreto de etenossulfonila no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₅O₅S₂, 575,7; m/z encontrada, 576,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,80-6,64 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,14-6,03 (m, 2H), 4,61 – 4,45 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,38 – 3,31 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H).

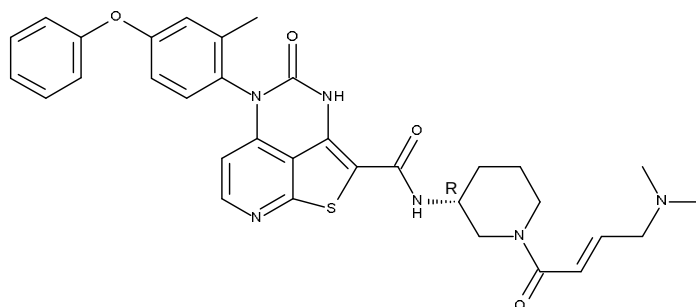
Exemplo 370: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-trideuteriometilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002011] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 100 mg, 0,19 mmol) e formaldeído deuterado (12 mg, 0,38 mmol, 37% em peso, em H₂O) foi adicionada a MeOH (3 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 5min, cianoborodeuterídeo de sódio (36 mg, 0,55 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o

composto do título como um sólido amarelo (38 mg, 37% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}D_3N_5O_3S$, 516,6; m/z encontrada, 517,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,26 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,25-2,02 (m, 5H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H)).

Exemplo 371: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



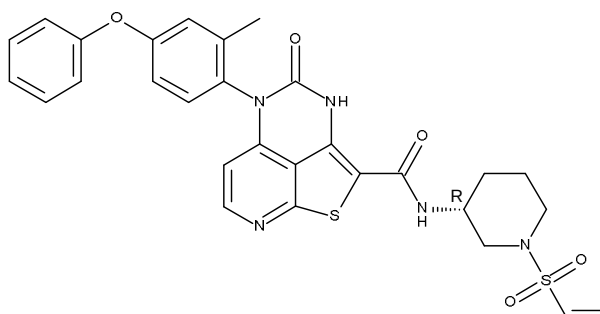
[002012] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 250 mg, 0,45 mmol), ácido (E)-4-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico (Intermediário 10, 200 mg, 0,93 mmol), HATU (230 mg, 0,61 mmol) e DIEA (150 mg, 1,17 mmol) em DMF (6 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por HPLC e por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (228 mg, 70,2% de rendimento).

[002013] Etapa F(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de metil(4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-*tert*-butila (228 mg, 0,327 mmol), HCl concentrado (5 mL) e

MeOH (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (120 mg, 57% de rendimento).

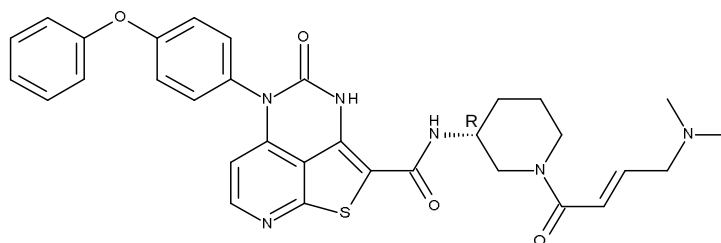
[002014] Etapa G: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (68 mg, 0,11 mmol), formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O), e NaBH(OAc)₃ (45 mg, 0,21 mmol) em DCM (8 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (37 mg, 52% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₄N₆O₄S, 610,7; m/z encontrada, 611,3+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,41 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,75-6,64 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,42-3,89 (m, 3H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,16-2,02 (m, 4H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H)

Exemplo 372: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002015] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G e usando cloreto de etenossulfonila no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅S₂, 589,7; m/z encontrada, 590,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,72 – 6,60 (m, 1H), 6,22 – 6,04 (m, 3H), 4,16-3,98 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 1H), 2,81 – 2,55 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H).

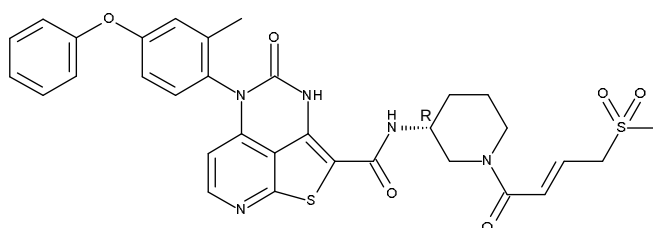
Exemplo 373: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002016] A um frasco de micro-ondas seco em estufa com uma barra de agitação sob Ar foram adicionados (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860, 62 mg, 0,10 mmol), cloridrato do ácido *trans*-4-dimetilaminocrotônico (37,6 mg, 0,227 mmol), HATU (202 mg, 0,531 mmol), THF (3,0 mL) e trietilamina (0,20 mL, 1,4 mmol). O frasco reacional foi tampado e deixado aquecer no micro-ondas por 5 min a 100°C. A mistura reacional foi concentrada até a secura, filtrada e purificada por HPLC para produzir o composto do título (27 mg, 44% de rendimento).

MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{32}N_6O_4S$, 596,7; m/z encontrada, 597,2+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,39 - 8,21 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,25 - 7,06 (m, 5H), 6,83 - 6,57 (m, 2H), 6,24 - 6,08 (m, 1H), 4,57 - 3,87 (m, 3H), 3,27 - 2,83 (m, 4H), 2,36 - 2,20 (m, 6H), 2,12 - 1,46 (m, 4H).

Exemplo 374: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonil)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

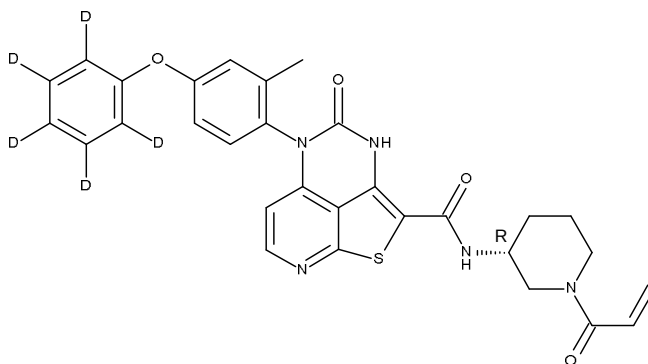


[002017] Etapa A: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metiltio)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido (E)-4-metilsulfanilbut-2-enoico (Intermediário 37, 0,556 g, 4,201 mmol), HATU (1,0 g, 2,6 mmol) e trietilamina (1,0 g, 9,9 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionada (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 0,75 g, 1,5 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (300 mg, 33% de rendimento).

[002018] Etapa B: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonil)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma mistura de (R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metiltio)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (300 mg, 0,49 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (169 mg, 0,735 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A

mistura foi dispersa entre DCM e solução aquosa de Na_2CO_3 1 M. A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título (58 mg, 17% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$, 645,7; m/z encontrada, 646,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) (δ 8,60-8,26 (m, 1H), 8,25-8,10 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,59-6,48 (m, 1H), 5,88-5,69 (m, 1H), 4,45-4,12 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 4,01-3,85 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,86-2,63 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H).

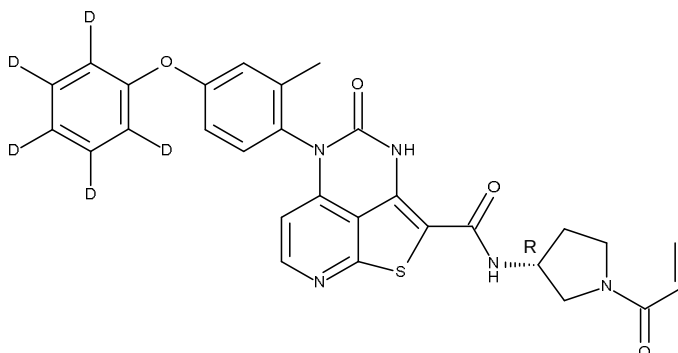
Exemplo 375: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-ace-naftileno-2-carboxamida.



[002019] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2,3,4,5,6-pentadeuteriofenol no lugar de fenol na etapa A e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{D}_5\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 558,7; m/z encontrada, 559,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35-8,30 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 6,09-6,05 (m, 1H),

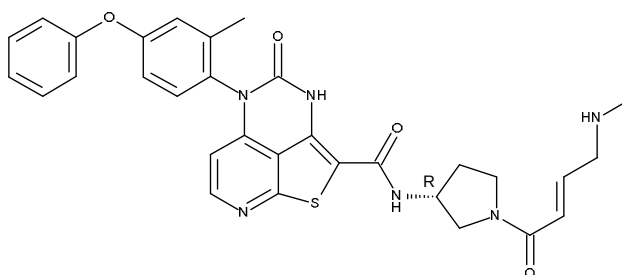
5,76-5,68 (m, 1H), 4,56-3,89 (m, 3H), 3,26-2,82 (m, 2H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Exemplo 376: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002020] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2,3,4,5,6-pentadeuteriofenol no lugar de fenol na etapa A e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₀D₅N₅O₄S, 544,6; m/z encontrada, 545,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,30-10,19 (m, 1H), 8,41-8,29 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,69-6,49 (m, 1H), 6,21-6,08 (m, 1H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,75-5,63 (m, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 3,96-3,45 (m, 4H), 2,27-1,92 (m, 5H).

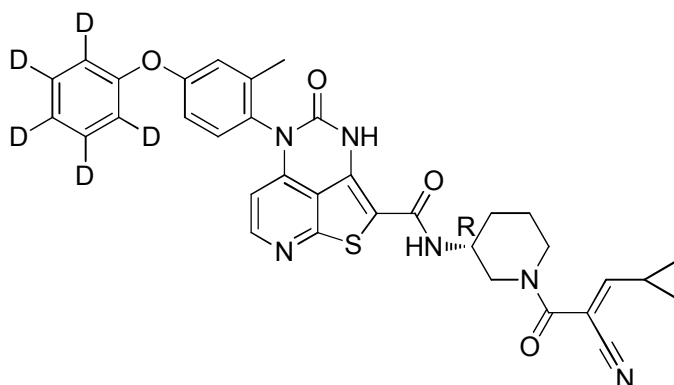
Exemplo 377: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002021] Etapa A: Metil(4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxiifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila. Uma solução de ácido (E)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico (Intermediário 10, 165 mg, 0,766 mmol), (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 200 mg, 0,38 mmol), HATU (112 mg, 0,295 mmol) e DIEA (247 mg, 1,92 mmol) in DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash usando dois diferentes métodos para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (93 mg, 36% de rendimento).

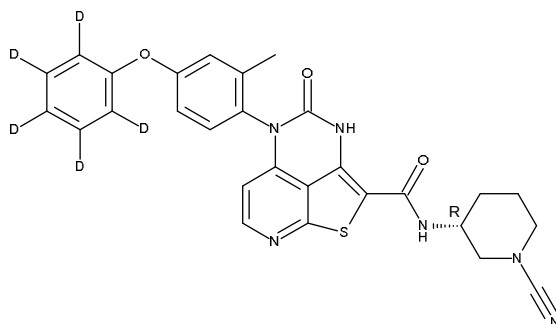
[002022] Etapa B:(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados metil(4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila (93 mg, 0,14 mmol), HCl concentrado (5 mL) e MeOH (5 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (48 mg, 60% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄S, 582,7; m/z encontrada, 583,2+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,82-6,58 (m, 2H), 6,10-6,06 (m, 1H), 4,16-3,42 (m, 7H), 2,72-2,66 (m, 3H), 2,43-2,03 (m, 5H)

Exemplo 378: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



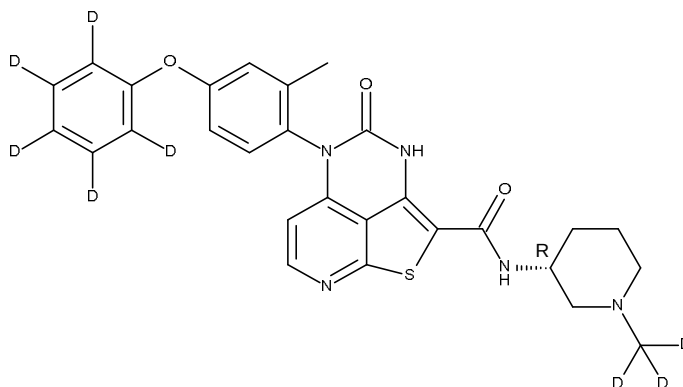
[002023] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 41, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropil-prop-2-enoico (Intermediário 17) (76 mg, 0,55 mmol), HATU (137 mg, 0,360 mmol) e DIEA (107 mg, 0,831 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Em seguida, uma mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) usando dois métodos diferentes para produzir o composto do título como um sólido branco (71 mg, 41% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₂₅D₅N₆O₄S, 623,7; m/z encontrada, 624,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35-8,30 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,25-1,16 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 1H).

Exemplo 379: (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-ace-naftileno-2-carboxamida.



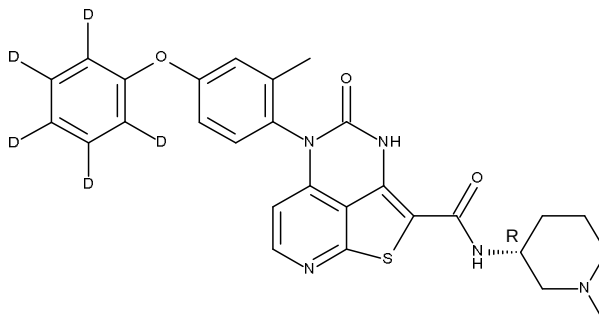
[002024] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2,3,4,5,6-pentadeuteriofenol no lugar de fenol na etapa A e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G e usando brometo carbononitrídico no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₁₉D₅N₆O₃S, 529,6; m/z encontrada, 530,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H).

Exemplo 380: (R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-(trideuteriometil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



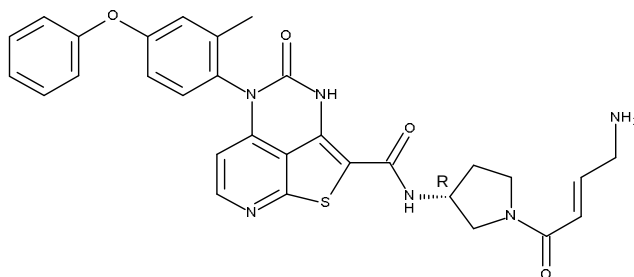
[002025] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 41, 155 mg, 0,286 mmol) e formaldeído deuterado (18 mg, 0,56 mmol, 37% em peso, em H₂O) em MeOH (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 30 min, em seguida cianoborodeuterídeo de sódio (57 mg, 0,86 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (66 mg, 43% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₁₉D₈N₅O₃S, 521,7; m/z encontrada, 522,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39-8,15 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 1H), 7,11-6,88 (m, 2H), 6,16-5,88 (m, 1H), 4,24-4,06 (m, 1H), 3,01-2,82 (s, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,32-2,01 (m, 5H), 1,93-1,76 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H).

Exemplo 381: (R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



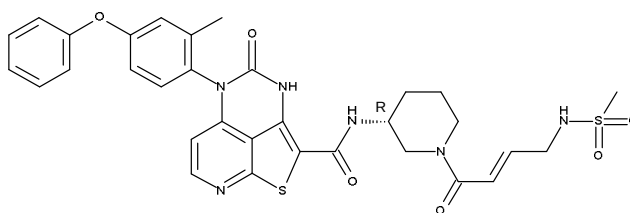
[002026] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 41, 150 mg, 0,28 mmol), formaldeído aquoso (1 mL, 37% em peso, em H₂O), e NaBH(OAc)₃ (117 mg, 0,554 mmol) em DCM (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um light sólido amarelo (90 mg, 57% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₂D₅N₅O₃S, 518,6; m/z encontrada, 519,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,09-6,04 (m, 1H), 4,34-4,22 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,88-2,71 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H)

Exemplo 382: (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002027] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 368, etapas A-B. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrada, 569,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,42 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 4,08-3,44 (m, 7H), 2,44-2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H)

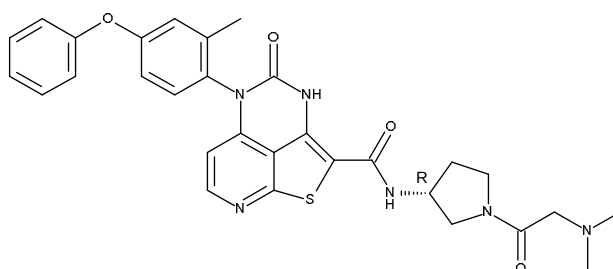
Exemplo 383: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002028] A uma solução de (R,E)-N-(1-(4-aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 27, 300 mg, 0,52 mmol) e trietilamina (104 mg, 1,03 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado $ClSO_2Me$ (59 mg, 0,52 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A

mistura foi dispersa entre DCM e água e a camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título (52 mg, 15% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{32}N_6O_6S_2$, 660,8; m/z encontrada, 661,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,54-8,26 (m, 1H), 8,26-8,13 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,66-6,53 (m, 2H), 5,90-5,73 (m, 1H), 4,45-4,07 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 3H), 3,15-2,99 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,85-2,61 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H).

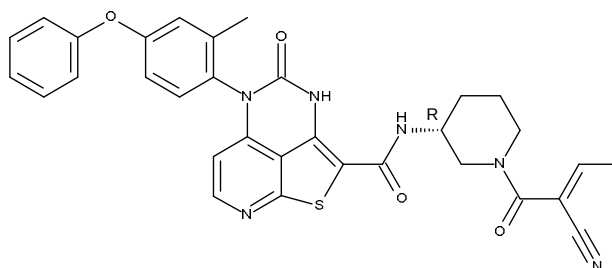
Exemplo 384: (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002029] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 150 mg, 0,29 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (59 mg, 0,57 mmol), HATU (142 mg, 0,373 mmol) e DIEA (111 mg, 0,861 mmol) em DMF (5 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (130 mg, 74% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{30}N_6O_4S$, 570,7; m/z encontrada, 571,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD $_3$ OD) (δ 8,35-8,30 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,20-

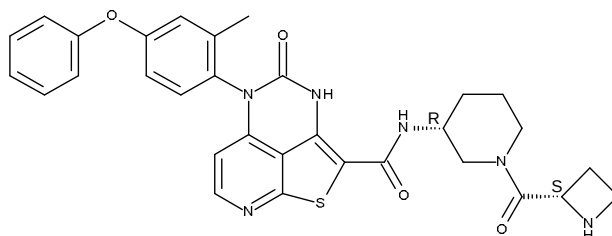
7,14 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 6H), 2,39-2,14 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

Exemplo 385: (R,E)-N-(1-(2-Cianobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002030] A um frasco de fundo redondo foram adicionados (*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874) (300 mg, 0,53 mmol), acetaldeído (116 mg, 2,65 mmols), piperidina (0,1 ml) e EtOH (10 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por 0,5 h. A mistura foi diluída com DCM, lavada com HCl 1 N e solução aquosa saturada de NaHCO₃, seca em Na₂SO₄ anidro, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (46 mg, 15% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₂₈N₆O₄S, 592,7; m/z encontrada, 593,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 8,14-8,02 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 4H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,99-5,94 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,18-2,82 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 6H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H).

Exemplo 386: *N*-((*R*)-1-((*S*)-Azetidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

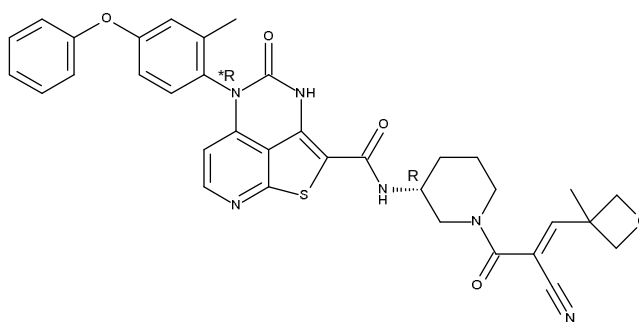


[002031] Etapa A: 2-((*R*)-3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila. Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 100 mg, 0,19 mmol), ácido (2*S*)-1-*terc*-butoxicarbonilazetidino-2-carboxílico (63 mg, 0,28 mmol), HATU (107 mg, 0,281 mmol) e trietilamina (0,104 mL, 0,748 mmol) in DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (115 mg, 90,0% de rendimento).

[002032] Etapa B: *N*-((*R*)-1-((*S*)-Azetidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-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-((*R*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (115 mg, 0,168 mmol) em HCl 2 N em MeOH (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 h, em seguida concentrada até a secura. O resíduo teve o pH ajustado com NaHCO₃ 2 N até pH > 7, em seguida, ele foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (77 mg, 75% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄S, 582,7; m/z encontrada, 583,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-

d_6 e CD_3OD (δ 8,06-8,02 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 5,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,08-4,51 (m, 1H), 3,98-3,81 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,81-2,56 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H).

Exemplo 387: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

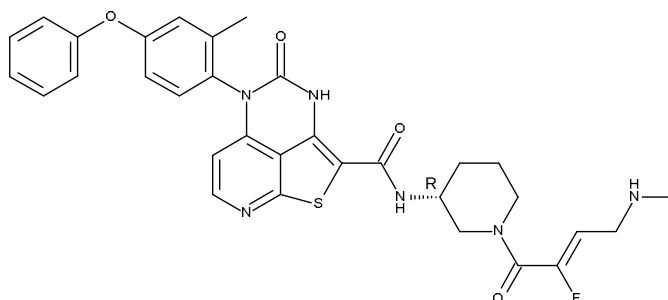


[002033] Etapla A: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300, 100 mg, 0,19 mmol), ácido 2-cianoacético (32 mg, 0,37 mmol), HATU (92 mg, 0,24 mmol) e DIEA (60 mg, 0,47 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (82 mg, 78% de rendimento).

[002034] Etapla B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,18 mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldeído (53

mg, 0,53 mmol), piperidina (0,3 mL), AcOH (0,1 mL), peneiras moleculares de 4A (0,5 g) e dioxano (10 mL), e foi agitada a 100°C por 1 h sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (71 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₅S, 648,7; m/z encontrada, 649,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,28 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 5,04-6,91 (m, 1H), 4,73-4,26 (m, 4H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,56-2,76 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 4H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 5H).

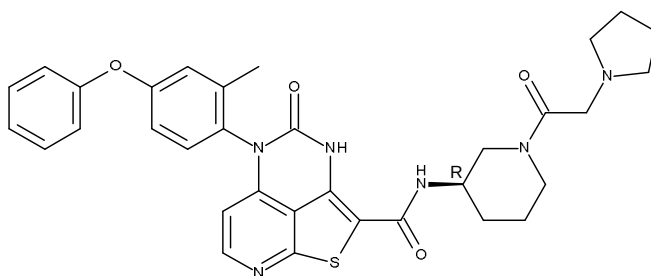
Exemplo 388: (R,Z)-N-(1-(2-Fluoro-4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002035] Etapa A:(3-Fluoro-4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)(metil)carbamato de (R,Z)-terc-butila. Uma solução de ácido (Z)-4-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]-2-fluoro-but-2-enoico (Intermediário 38, 500 mg, 2,1 mmols), HBTU e trietilamina (236 mg, 2,33 mmols) em DMF anidro (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min, em seguida (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 250 mg, 0,47 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido levemente amarelo (21 mg, 6,2% de rendimento).

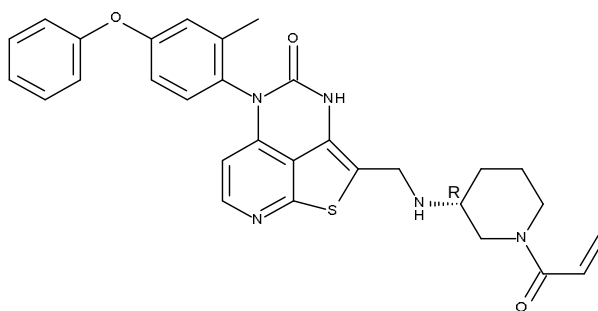
[002036] Etapa B: (R,Z)-N-(1-(2-Fluoro-4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (3-fluoro-4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)(metil)carbamato de (R,Z)-*terc*-butila (21 mg, 0,029 mmol) em HCl 6 N em MeOH (10 mL) foi concentrada até a secura a 50°C sob vácuo para produzir um sólido amarelo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (15 mg, 76% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₁FN₆O₄S, 614,7; m/z encontrada, 615,2+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,08 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,92-5,75 (m, 1H), 4,54-3,91 (m, 3H), 3,85-3,63 (m, 2H), 3,27-3,11 (m, 1H), 3,05-2,88 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,83-1,56 (m, 2H).

Exemplo 389: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002037] A uma solução de (R)-N-(1-(2-cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 396, 150 mg, 0,26 mmol) em DCM e trietilamina foi adicionado pirrolidina (38 mg, 0,53 mmol) em DCM por gotejamento e foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi

concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (68 mg). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{34}N_6O_4S$, 610,7; m/z encontrada, 611,2+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,98 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,22-4,03 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,56-3,37 (m, 3H), 3,34-3,19 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 4H), 2,14-2,09 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 6H). Exemplo 390: (R)-2-(((1-Aciloilpiperidin-3-il)amino)metil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



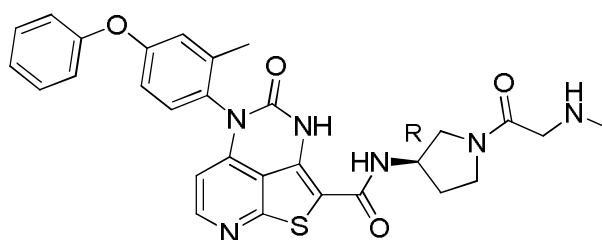
[002038] Etapa A: N-Metóxi-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando N-metoximetanamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G para produzir o composto do título.

[002039] Etapa B: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbaldeído. A uma solução de N-metóxi-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (1,7 g, 3,7 mmols) em THF anidro (30 mL) foi adicionado $LiAlH_4$ (210 mg, 5,5 mmols) e foi agitada à temperatura ambiente por 72 h sob N_2 . Em seguida, uma solução aquosa de $KHSO_4$ 1 N foi adicionada com cuidado usando um funil de adição,

e em seguida água foi adicionada seguido de EtOAc. A camada orgânica foi coletada e lavada com HCl 1 N, o que fez com que um sólido amarelo precipitasse, o qual foi coletado por filtração. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (622 mg, 42,0% de rendimento).

[002040] Etapa C: (R)-2-(((1-Aciloilpiperidin-3-il)amino)metil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbaldeida (100 mg, 0,25 mmol) e 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15, 71 mg, 0,37 mmol) em DCM/MeOH (20 mL) foi adicionado NaBH(AcO)₃ (158 mg, 0,745 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. À mistura reacional foi adicionado NaBH₄ (19 mg, 0,50 mmol) e foi agitada por 10 min, em seguida água foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido levemente amarelo (45 mg, 32% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₃S, 539,6; m/z encontrada, 540,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,20-8,03 (m, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,82 – 6,65 (m, 1H), 6,29 – 6,06 (m, 1H), 5,97-5,87 (m, 1H), 5,77-5,63 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 4,11 – 3,73 (m, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 0,5H), 3,19 – 2,92 (m, 1,5H), 2,80-2,61 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 1H), 1,62-1,40 (m, 2H).

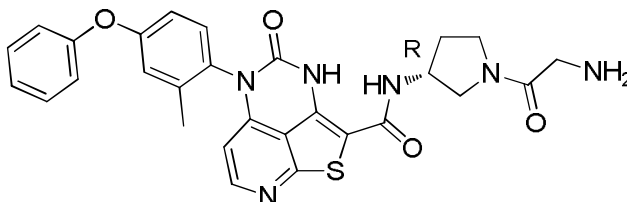
Exemplo 391: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002041] Etapa A: Metil(2-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 150 mg, 0,29 mmol), N-Boc-N-metilglicina (109 mg, 0,574 mmol), HATU (142 mg, 0,373 mmol), e DIEA (111 mg, 0,861 mmol) in DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (159 mg, 84,3% de rendimento).

[002042] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados metil(2-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila (159 mg, 0,242 mmol), HCl concentrado (5 mL) e MEOH (5 mL), e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (118 mg, 81,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,3⁺. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 3H), 2,42-2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H)

Exemplo 392: (R)-N-(1-(2-Aminoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

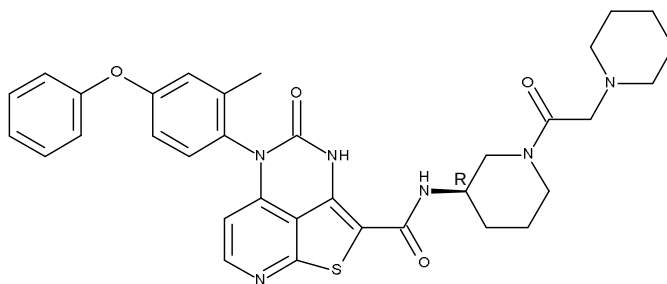


[002043] Etapa A:2-(3-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159, 150 mg, 0,29 mmol), N-Boc-glicina (100 mg, 0,57 mmol), HATU (142 mg, 0,373 mmol), e DIEA (111 mg, 0,861 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (151 mg, 81,9% de rendimento).

[002044] Etapa B:(R)-N-(1-(2-Aminoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (2-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de (R)-terc-butila (151 mg, 0,235 mmol), HCl concentrado (5 mL) e MeOH (5 mL) e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (116 mg, 83,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,3+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H),

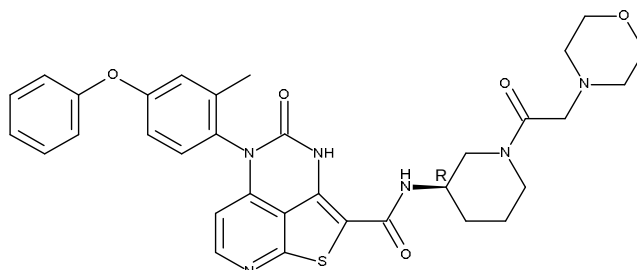
3,90-3,78 (m, 3H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 2H), 2,42-2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 3H)

Exemplo 393: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(piperidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



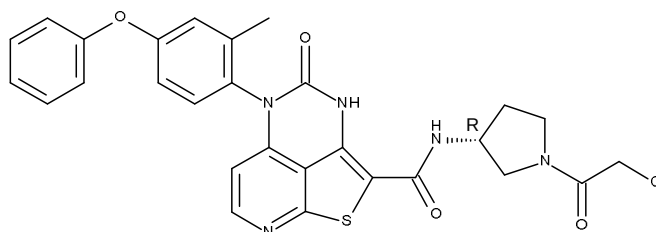
[002045] A uma solução de (R)-N-(1-(2-cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 396, 150 mg, 0,26 mmol) em DCM (2 mL) e trietilamina (52 mg, 0,52 mmol) foi adicionado piperidina (44 mg, 0,52 mmol) em DCM (2 mL) por gotejamento e ela foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (37 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₆N₆O₄S, 624,8; m/z encontrada, 625,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (br, 1H), 8,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 5,86 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,31-3,70 (m, 3H), 3,19-2,98 (m, 3H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,49-2,32 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 4H), 1,45-1,28 (m, 3H).

Exemplo 394: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-morfolinoacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



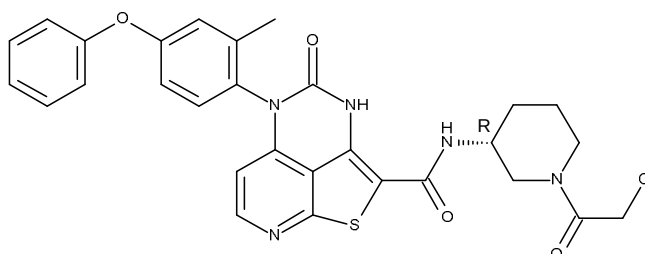
[002046] A uma solução de (R)-N-(1-(2-cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 396, 150 mg, 0,26 mmol) e trietilamina (43 mg, 0,43 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionada morfolina (38 mg, 0,43 mmol) em DCM (2 mL) por gotejamento e foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida, por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (80 mg). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{34}N_6O_5S$, 626,7; m/z encontrada, 627,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,22 (br, 1H), 8,34-8,14 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,95-5,79 (m, 1H), 4,31-3,70 (m, 3H), 3,63-3,48 (m, 4H), 3,21-2,92 (m, 3H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,45-2,24 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,78-1,31 (m, 3H).

Exemplo 395: (R)-N-(1-(2-Cloroacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002047] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G e usando cloreto de 2-cloroacetila no lugar de cloreto de prop-2-enoila na etapa I para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}ClN_5O_4S$, 562,0; m/z encontrada, 562,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,31-10,14 (m, 1H), 8,43-8,25 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,04-5,92 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 1H), 4,35-4,23 (m, 2H), 3,84 - 3,36 (m, 4H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,04-1,89 (m, 1H).

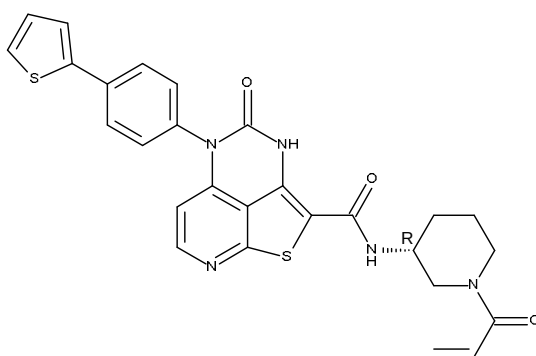
Exemplo 396: (R)-N-(1-(2-Cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002048] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopiperidina-

1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G e usando cloreto de 2-cloroacetila no lugar de cloreto de prop-2-enoila na etapa I para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆ClN₅O₄S, 576,1; m/z encontrada, 576,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,29-10,12 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,17-7,96 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,42-4,10 (m, 3H), 3,94-3,70 (m, 2H), 3,13-2,94 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,65-1,38 (m, 2H).

Exemplo 397: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002049] Etapa A:3-(4-Oxo-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. A um frasco de micro-ondas de 2 a 5 mL Biotage com barra de agitação foram adicionados

[002050] complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II)•DCM (2,3 mg, 0,0028 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (39,9 mg, 0,151 mmol), 4-tiofen-2-ilfenilamina (26,8 mg, 0,153 mmol) e Cs₂CO₃ (71 mg, 0,22 mmol) sob ar à temperatura ambiente. O frasco foi vedado e 1,4-dioxano (0,3 mL) foi adicionado através de uma seringa, e rapidamente evacuado/submetido a fluxo com argônio 4x. A mistura foi agitada

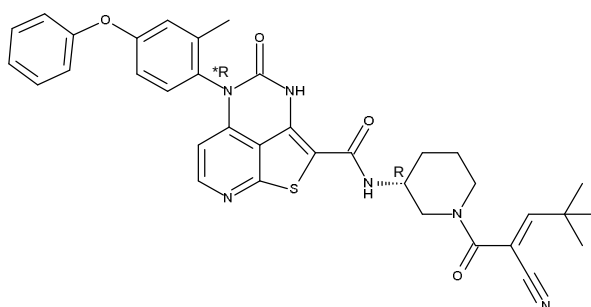
a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi tratada com 3-(2-mercaptopacetamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (Intermediário 22) (0,24 mL, 0,156 mmol) com uma seringa à temperatura ambiente, e agitada sob argônio a 150°C por 15 min. A mistura âmbar foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, aberta e tratada com CDI (102 mg, 0,629 mmol) em uma porção sob ar. O frasco de micro-ondas foi novamente fechado, evacuado/esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob argônio por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (10 mL), e lavada com ácido cítrico 0,5 M/salmoura (2 x 5 mL; pH final ~1-2) e K₂CO₃ 2 M (1 x 5 mL; pH final > 10). A fase orgânica âmbar clara foi, em seguida, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em DCM (0,75 mL) e purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma espuma amarela (48 mg, 55%).

[002051] Etapa B: (*R*)-4-Oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(4-oxo-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (48 mg, 0,083 mmol) em 1,4-dioxano (0,417 mL) foi tratada com HCl (4,08 M em dioxano, 1,02 mL) em uma porção à temperatura ambiente, e a solução homogênea resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Após 3 h, a pasta fluida opaca foi concentrada até a secura e o resíduo foi suspenso em CH₃CN (3 mL), e o CH₃CN foi removido por sucção e o precipitado foi seco sob alto vácuo para produzir o composto do título como um pó amarelo claro (42,3 mg, 99%).

[002052] Etapa C: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (34,5 mg, 0,0674 mmol) em trietilamina (0,066 mL, 0,48 mmol) e DCM (6,1 mL)

sob argônio (evacuada/esguichada 2X) foi agitada a -40 a -45°C (gelo seco/CH₃CN, temperatura do banho) com cloreto de acrilóila (0,64 mL, 0,064 mmol) foi adicionado por gotejamento durante 3,5 min. Após 20 min, a reação fria foi arrefecida bruscamente com um volume igual de NaH₂PO₄ 0,1 M (pH ~ 5, 7 mL, 0,7 mmol; pH final ~ 6 a 7). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, foi filtrada e concentrada até a secura e seca sob alto vácuo para produzir um resíduo bruto como um sólido amarelo escuro. Esse resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título como uma espuma bege clara (12,2 mg, 34,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₅O₃S₂, 529,6; m/z encontrada, 530,25⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃(δ ppm (ROTÂMEROS) 9,49 (br, s, 1H), 8,31 - 8,41 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 4H), 7,13 (dd, J = 5,1 Hz, J=3,8 Hz, 1H), 6,58 - 6,69 (m, 1H), 6,15 - 6,48 (m, 2,5H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 5,49 - 5,56 (m, 0,5H), 3,88 - 4,23 (m, 2,5H), 3,29 - 3,74 (m, 2,5H), 1,67 - 2,14 (m, 4H).

Exemplo 398: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

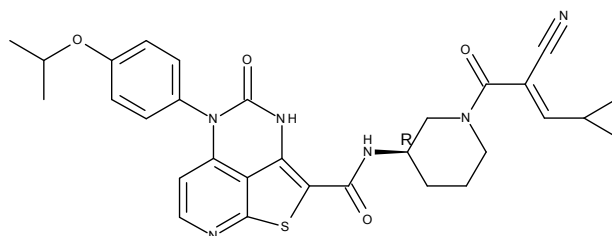


[002053] Etapla A:3-(5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma solução de ácido 5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 63, 100 mg, 0,24 mmol), HATU (183 mg, 0,481

mmol) e trietilamina (73 mg, 0,72 mmol) em DMF anidro (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min, em seguida (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (72 mg, 0,36 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido levemente amarelo (110 mg, 76% de rendimento).

[002054] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(*R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (110 mg, 0,18 mmol) em HCl/MeOH (6 N, 15 mL) foi concentrada a 50°C até a secura para produzir um sólido amarelo. Uma solução de ácido (*E*)-2-ciano-4,4-dimetil-pent-2-enoico (Intermediário 44, 34 mg, 0,22 mmol), HATU (139 mg, 0,366 mmol) e trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) em DMF anidro (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min, em seguida, o sólido amarelo de acima foi adicionado e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (75 mg, 64% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₄S, 634,7; m/z encontrada, 635,3+ RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,57 – 3,88 (m, 3H), 3,29 – 2,78 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,56 (m, 3H), 1,28 (s, 9H).

Exemplo 399: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

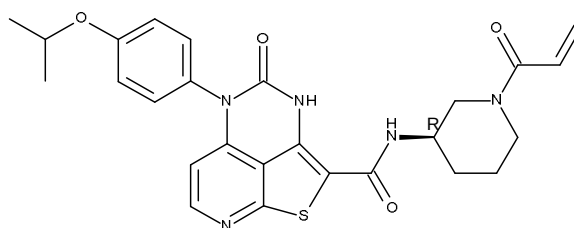


[002055] Etapa A: Cloreto de (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrilóila. A uma suspensão de ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropil-prop-2-enoico (Intermediário 17) (24 mg, 0,18 mmol) em CHCl_3 (0,5 mL) foi adicionado 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (28 μL , 0,22 mmol) e foi misturada por 5 minutos antes de ser usada diretamente na reação seguinte.

[002056] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de trietilamina (68 μL , 0,49 mmol) e cloridrato de (R)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (79,3 mg, 0,162 mmol) em DCM (1 mL) foi resfriada em um banho de gelo/água. À mistura reacional foi adicionada uma solução de cloreto de (E)-2-ciano-3-ciclopropilacrilóila (0,179 mmol) em CHCl_3 (0,5 mL) e a mistura reacional foi agitada a 0°C por 40 min. A mistura reacional foi particionada entre DCM (10 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL). A fase foi extraída uma vez com EtOAc (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um pó amarelo claro (38,0 mg, 41% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 570,7; m/z encontrada, 571,0+. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ 10,12 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J =$

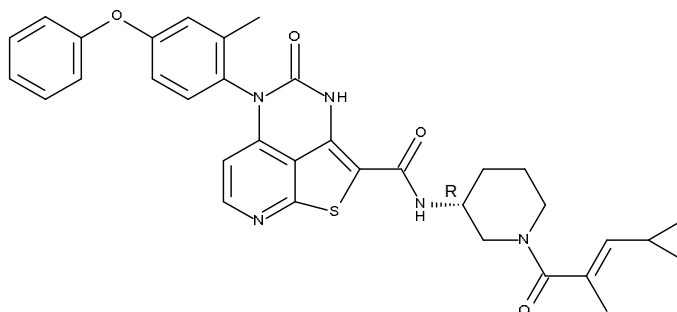
8,08 Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 9,09$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 11,12$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 4,70 (spt, $J = 6,06$ Hz, 1H), 3,80 - 4,31 (m, 3H), 2,67 - 3,27 (m, 2H), 1,76 - 1,98 (m, 3H), 1,61 - 1,76 (m, 1H), 1,41 - 1,60 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,06$ Hz, 6H), 0,78 - 1,29 (m, 4H).

Exemplo 400: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



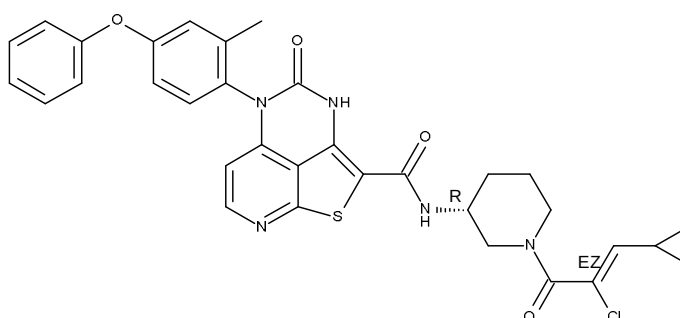
[002057] A uma solução de (R)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida•HCl (Exemplo 405, etapa E, 93,2 mg, 0,191 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionada trietilamina (79 μ L, 0,57 mmol) seguido de cloreto de acrilóila (15 μ L, 0,19 mmol) por gotejamento com uma seringa. A suspensão resultante foi agitada sob ar a 0°C por 40 min. A mistura reacional foi particionada entre DCM (10 mL) e solução aquosa de NaHCO₃ saturada (10 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com EtOAc (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um pó amarelo (32,2 mg, 33,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₄S, 505,6; m/z encontrada, 506,2+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,46 (s, 1H), 8,34 (br, s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 6,63 (dd, $J = 10,86, 16,93$ Hz, 1H), 6,28 - 6,49 (m, 1H), 6,24 (br, s, 0,5H), 6,06 - 6,19 (m, 1H), 5,68 - 5,82 (m, 1H), 5,49 (br, s, 0,5H), 4,60 (spt, $J = 5,98$ Hz, 1H), 3,84 - 4,24 (m, 2,5H), 3,28 - 3,77 (m, 2,5H), 1,68 - 2,14 (m, 4H), 1,39 (d, $J = 6,06$ Hz, 6H).

Exemplo 401: (R,E)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-metilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



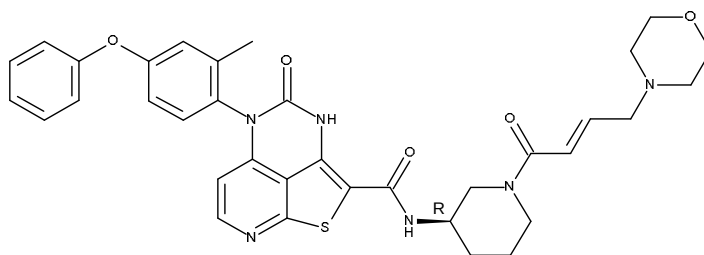
[002058] Uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (E)-3-ciclopropil-2-metil-prop-2-enoico (Intermediário 42, 71 mg, 0,56 mmol), HATU (138 mg, 0,364 mmol) e DIEA (108 mg, 0,840 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título com um sólido amarelo claro (58 mg, 34% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{33}N_5O_4S$, 607,7; m/z encontrada, 608,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35-8,31 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 7,09-6,05 (m, 1H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,35-3,84 (m, 3H), 3,14-2,83 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,64-1,49 (m, 2H), 0,90-0,78 (m, 2H), 0,56-0,45 (m, 1H), 0,45-0,37 (m, 1H).

Exemplo 402: (R,EZ)-N-(1-(2-Cloro-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002059] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 150 mg, 0,28 mmol), ácido (*EZ*)-2-cloro-3-ciclopropil-prop-2-enoico (Intermediário 39, 82 mg, 0,56 mmol), HATU (138 mg, 0,364 mmol) e DIEA (108 mg, 0,840 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (68 mg, 39% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₀ClN₅O₄S, 628,1; *m/z* encontrada, 628,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,60-5,36 (m, 1H), 4,35-3,84 (m, 3H), 3,19-2,83 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 1H), 0,96-0,78 (m, 2H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,60-0,47 (m, 1H).

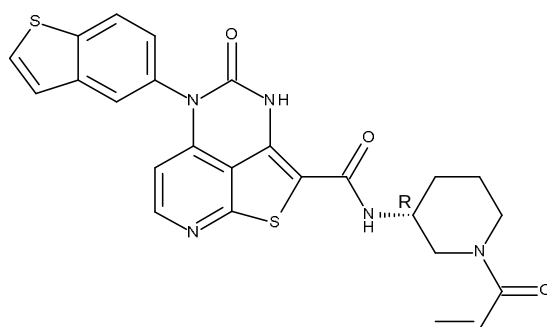
Exemplo 403: (*R,E*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(4-morfolinobut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002060] A uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869, 200 mg, 0,40 mmol) e ácido (*E*)-4-morfolinobut-2-enoico (171 mg, 1,00 mmol) em DMF anidro (3 mL) foram adicionados HATU (228 mg, 0,600 mmol) e di-isopropiletilamina (78 mg, 0,60 mmol) e a mistura foi

agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (74 mg). MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{36}N_6O_5S$, 652,8; m/z encontrada, 653,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,33-10,13 (m, 1H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,18-8,08 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,67-6,50 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,46-3,73 (m, 4H), 3,65-3,35 (m, 6H), 3,15-2,58 (m, 3H), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,83-1,54 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 1H).

Exemplo 404: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[*b*]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



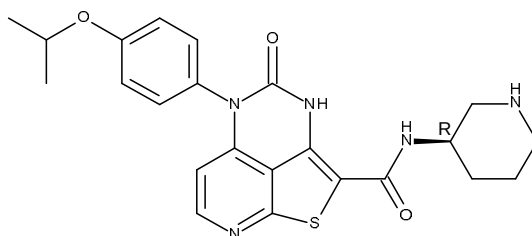
[002061] Etapa A: 3-(5-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. O composto do título foi preparado usando a etapa A no Exemplo 397, e usando 1-benzotiofen-5-amina no lugar de 4-tiofen-2-ilfenilamina na etapa B para produzir o composto do título.

[002062] Etapa B: (R)-5-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(benzo[*b*]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (54,4 mg, 0,0990 mmol) em dioxano (0,5 mL, 0,1 mmol) foi

tratada com HCl (4,08 M em dioxano, 1,21 mL) em uma porção à temperatura ambiente, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 h, e em seguida, ela foi concentrada até a secura. O resíduo foi suspenso em CH₃CN (3 mL), e o sobrenadante de CH₃CN foi removido por sucção com uma pipeta, e os sólidos úmidos foram secos sob alto vácuo para produzir o composto do título como um pó amarelo claro lacro (47 mg, 98% de rendimento).

[002063] Etapa C: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (36,6 mg, 0,0753 mmol) em trietilamina (34,1 mg, 0,337 mmol) e DCM (6,85 mL) sob argônio (evacuada/esguichada 2X) foi agitada a -40°C a -45°C (gelo seco/C₃CN, temperatura do banho) com cloreto de acridoíla (0,73 mL, 0,072 mmol) foi adicionada por gotejamento durante 3,5 min. Após 20 min, a reação fria foi suprimida com um volume igual de NaH₂PO₄ 0,1 M (pH ~ 5, 7 mL, 0,7 mmol; pH final ~ 6 a 7). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura e seca sob alto vácuo para produzir um resíduo bruto. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título como uma espuma bege clara (10,7 mg, 28,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₃S₂, 503,6; m/z encontrada, 504,3+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (ROTÂMEROS) 9,51 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,82 (br, s, 1H), 7,60 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 6,57 - 6,70 (m, 1H), 6,25 - 6,49 (m, 1,5H), 6,11 (br, s, 1H), 5,69 - 5,82 (m, 1H), 5,62 (br, s, 0,5H), 3,85 - 4,24 (m, 2,5H), 3,27 - 3,79 (m, 2,5H), 1,90 - 2,14 (m, 2H), 1,73 - 1,87 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

Exemplo 405: (R)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002064] Etapa A: 2-Cloro-4-(4-isopropoxianilino)piridina-3-carbonitrila.

A um frasco de 10-20 mL de micro-ondas foram adicionados, em sequência, 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (300 mg, 1,13 mmol), 4-isopropoxianilina (172 mg, 1,13 mmol), acetato de paládio (II) (5,0 mg, 0,023 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (18 mg, 0,034 mmol) e Cs_2CO_3 (517 mg, 1,59 mmol) e o frasco foi vedado e evacuado, e novamente preenchido com argônio três vezes. A este frasco foi adicionado 1,4-dioxano (2,2 mL) e o frasco foi evacuado e reabastecido com argônio uma vez. A mistura reacional foi aquecida por 5 minutos em um banho de óleo a 50°C com uma agulha de entrada de argônio, em seguida, a agulha de entrada foi removida e o frasco vedado foi aquecido por 30 minutos em um banho de óleo a 150°C. A mistura reacional bruta foi usada diretamente na etapa seguinte (326 mg).

[002065] Etapa B: (3R)-3-[(2-Sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila.

A um frasco de micro-ondas de 10 a 20 mL foi adicionada (R)-1-boc-3-aminopiperidina (5,015 g, 25,04 mmols). O frasco foi vedado, evacuado e reabastecido com argônio três vezes e, então, 2-mercaptoacetato de metila (6,7 mL, 75 mmols) foi adicionado através de uma seringa em uma porção e o frasco foi aquecido em um banho de óleo a 150°C. Após 1 h 35 minutos, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (5,54 g, 80,6% de rendimento).

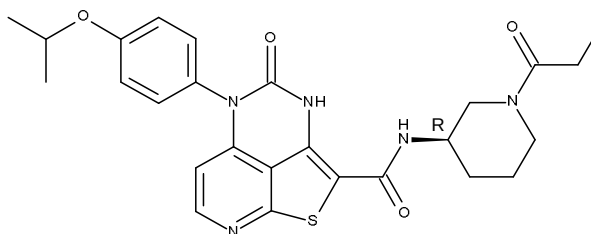
[002066] Etapa C:3-(3-Amino-4-((4-isopropoxifenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila. A um tubo vedado contendo 2-cloro-4-(4-isopropoxianilino)piridina-3-carbonitrila (326 mg, 1,13 mmol) foi adicionada uma solução 0,5 M de (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila em dioxano (0,5 M, 2,7 mL, 1,4 mmol). A suspensão marrom resultante foi aquecida no tubo vedado em um banho de óleo a 150°C por 15 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente para produzir o composto do título como uma mistura bruta (596 mg), que foi usada na reação seguinte sem purificação.

[002067] ETAPA D:3-(5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila. À mistura bruta de 3-(3-amino-4-((4-isopropoxifenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (da reação acima) foi adicionado CDI (0,736 g, 4,54 mmol). O tubo foi vedado, foi evacuado e reabastecido com argônio duas vezes. A mistura foi aquecida por 5 minutos em um banho de óleo a 50°C com uma agulha de entrada de argônio, em seguida a agulha de entrada de argônio foi removida e a mistura foi aquecida a 150°C por 10 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e foi particionada entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de NaCl saturada (50 mL), seguido de solução aquosa de HCl 1 N (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido espumoso e castanho (449 mg 71,8% de rendimento).

[002068] ETAPA E:Cloridrato de (*R*)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-(5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-

1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (421,8 mg, 0,765 mmol) em dioxano (4 mL) foi adicionado HCl 4 M em dioxano (4,0 mL, 4,0 M, 16 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente sob ar por 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi seco sob vácuo para produzir o composto do título como um pó castanho (459,2 mg, 123,1% de rendimento).

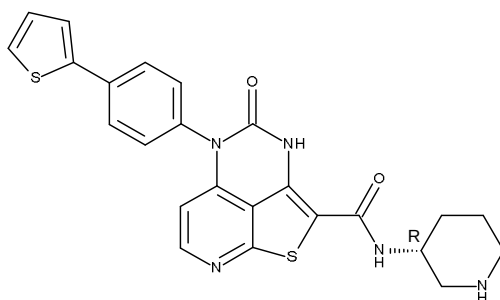
[002069] Etapas F(*R*)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma porção de cloridrato de (*R*)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (52 mg, 0,11 mmol) foi purificada por HPLC para produzir o composto do título como um pó amarelo claro (42,0 mg, 70% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₅N₅O₃S, 451,5; *m/z* encontrada, 452,1⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,17 (s, 1H), 8,62 - 8,80 (m, 2H), 8,38 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 9,09 Hz, 2H), 6,09 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 4,74 (spt, *J* = 5,89 Hz, 1H), 4,14 - 4,26 (m, 1H), 3,24 - 3,43 (m, 2H), 2,80 - 2,95 (m, 2H), 1,88 - 2,02 (m, 2H), 1,60 - 1,82 (m, 2H), 1,37 (d, 6H). Exemplo 406: (*R*)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-*N*-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002070] A uma solução de (*R*)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 405, 88,8 mg, 0,182 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionada

trietilamina (76 μL , 0,55 mmol). A solução resultante foi resfriada em um banho de gelo e cloreto de propionila (16 μL , 0,18 mmol) foi adicionada por gotejamento por uma seringa de microlitros e a solução laranja resultante foi agitada sob ar em banho de gelo por 25 min. A mistura reacional foi particionada entre DCM (10 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com EtOAc (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um pó amarelo claro (41,5 mg, 44,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 507,6; m/z encontrada, 508,3+. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, mistura 1:1 de rotâmeros (δ 10,18 (s, 0,5H), 10,12 (s, 0,5H), 8,33 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,07$ Hz, 0,5H), 8,02 (d, $J = 7,58$ Hz, 0,5H), 7,34 (d, $J = 9,09$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 9,09$ Hz, 2H), 6,01 – 6,05 (m, 1H), 4,70 (spt, $J = 5,98$ Hz, 1H), 4,33 - 4,50 (m, 0,5H), 4,19 – 4,27 (m, 0,5H), 3,70 - 3,95 (m, 2H), 2,86 - 3,02 (m, 1H), 2,53 - 2,68 (m, 1H), 2,30 - 2,38 (m, 2H), 1,87 – 1,97 (m, 1H), 1,35 - 1,80 (m, 3H), 1,33 (d, $J = 6,06$ Hz, 6H), 1,01 (q, $J = 7,07$ Hz, 3H).

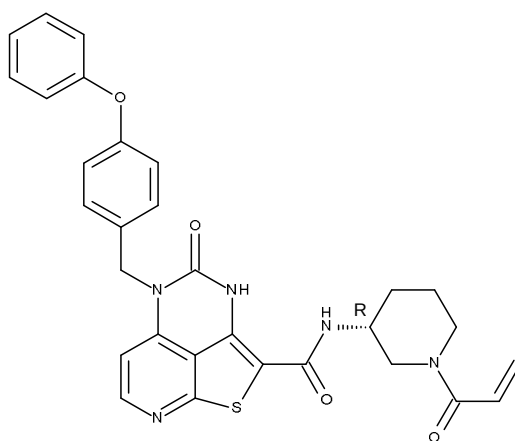
Exemplo 407: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002071] O composto do título foi preparado usando as etapas A-B no Exemplo 397, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$, 475,6; m/z encontrada, 476,25⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ ppm 8,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz,

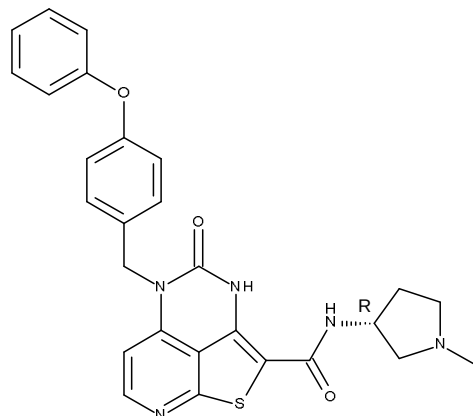
2H), 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 3H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,22 - 4,35 (m, 1H), 3,55 (dd, $J = 12,4, 4,3$ Hz, 1H), 3,37 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 2H), 2,04 - 2,17 (m, 2H), 1,70 - 1,93 (m, 2H).

Exemplo 408: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002072] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando (4-fenoxifenil)metanamina (Intermediário 35) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,3+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,12 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,25-8,02 (m, 1H), 7,47-7,27 (m, 4H), 7,18-7,05 (m, 1H), 7,02- 6,89 (m, 4H), 6,85-6,65(m, 2H), 6,17-5,99 (m, 1H), 5,69-5,61 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,53-4,12 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,1-2,90 (m, 1H), 2,85-2,58 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,69-1,54 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 1H).

Exemplo 409: (R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

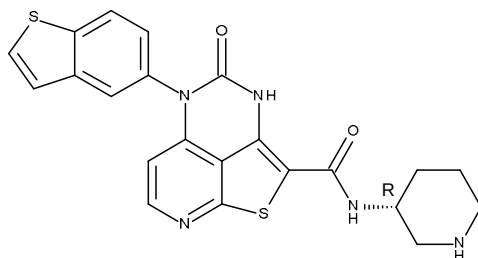


[002073] Etapa A:(R)-4-Oxo-5-(4-fenoxibenzil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando (4-fenoxifenil)metanamina (Intermediário 35) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título.

[002074] Etapa B:(R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,21 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (90 mg, 0,43 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (40 mg, 36% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 4H), 6,72

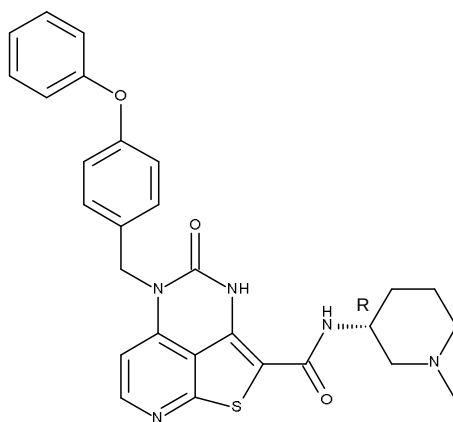
(d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,63-3,37 (m, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,58-2,32 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H).

Exemplo 410: (R)-5-(Benzo[*b*]tiofen-5-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002075] O composto do título foi preparado usando as etapas A-B no Exemplo 404, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{19}N_5O_2S_2$, 449,6; m/z encontrada, 450,25⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ ppm 8,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,24 - 4,35 (m, 1H), 3,51 - 3,60 (m, 1H), 3,37 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 2H), 2,04 - 2,16 (m, 2H), 1,71 - 1,93 (m, 2H).

Exemplo 411: (R)-*N*-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

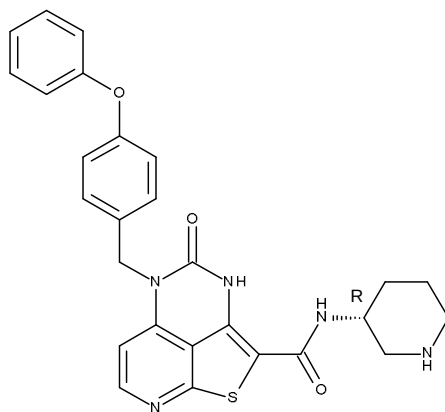


[002076] Etapa A: (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxibenzil)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto

do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando (4-fenoxifenil)metanamina (Intermediário 35) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando (3*R*)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título.

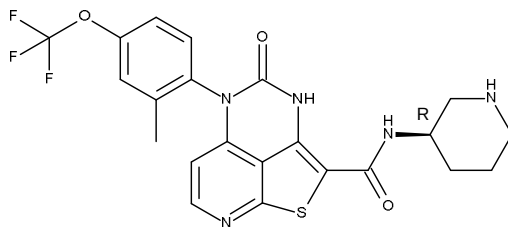
[002077] Etapa B: (R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (73 mg, 0,15 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (61 mg, 0,29 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (54 mg, 66% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,2+. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,41 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40-7,24 (m, 4H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,37-4,18 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H).

Exemplo 412: (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxibenzil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002078] O composto do título foi preparado usando etapas A no Exemplo 411, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 7,12-7,02 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 4H), 6,71 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,84- 2,64 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Exemplo 413: (R)-5-(2-Metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002079] Etapa A: 2-Cloro-6-[2-metil-4-(trifluorometóxi)anilino]benzoni-trila. A um frasco de micro-ondas de 10-20 mL foram adicionados em sequência 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (300 mg, 1,14 mmol), 2-metil-4-(trifluorometóxi)anilina (217 mg, 1,14 mmol), acetato de paládio (II) (5,0

mg, 0,023 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (18 mg, 0,034 mmol) e Cs_2CO_3 (518 mg, 1,60 mmol). O frasco foi vedado, evacuado e reabastecido com argônio três vezes, e dioxano (2,2 mL) foi adicionado. O frasco foi descarregado e reabastecido com argônio uma vez. A suspensão foi aquecida por 5 minutos em um banho de óleo a 50°C com uma agulha de entrada de argônio, em seguida, a agulha de entrada foi removida e o frasco vedado foi aquecido por 30 minutos em um banho de óleo a 150°C. O produto bruto foi usado diretamente na reação seguinte (372 mg).

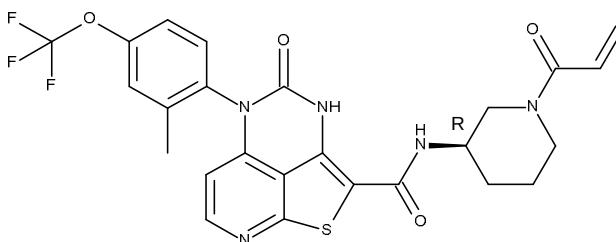
[002080] Etapa B:3-(3-Amino-4-((2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. A um tubo vedado contendo 2-cloro-6-[2-metil-4-(trifluorometóxi)anilino]benzonitrila (372 mg, 1,14 mmol) foi adicionada uma solução 0,5 M de (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (2,72 mL, 1,36 mmol) em dioxano. A mistura reacional foi aquecida no tubo vedado em um banho de óleo a 150°C por 15 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e usada diretamente na reação seguinte (642 mg).

[002081] Etapa C:3-(5-(2-Metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. À mistura reacional bruta contendo 3-(3-amino-4-((2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (642 mg, 1,14 mmol) foi adicionado CDI (0,745 g, 4,60 mmols). O tubo foi vedado, foi evacuado e reabastecido com argônio duas vezes. A mistura foi aquecida por 5 minutos em um banho de óleo a 50°C com uma agulha de entrada de argônio, em seguida a agulha de entrada de argônio foi removida e a mistura foi aquecida a 150°C por 10 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, água foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução

aquosa de HCl 1 M (50 mL) seguido por solução aquosa de NaCl saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido castanho (452,4 mg, 67,37% de rendimento).

[002082] ETAPA D: (R)-5-(2-Metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-(5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (437 mg, 0,738 mmol) em dioxano (4 mL) foi adicionado HCl 4 M em dioxano (4 mL, 16 mmols) e foi agitada à temperatura ambiente sob ar por 1,5 h. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (53,4 mg, 11,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₀F₃N₅O₃S, 491,5; m/z encontrada, 492,1⁺. RMN 1H (400 MHz, MeOH) Deslocamento 8,36 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,45 - 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 4,27 (tt, J = 3,85, 10,80 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 4,04, 12,63 Hz, 1H), 3,32 - 3,41 (m, 1H), 2,88 - 3,02 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 1,67 - 1,94 (m, 2H), 1,24 - 1,45 (m, 1H).

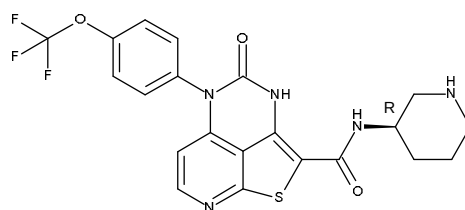
Exemplo 414: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002083] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-

oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 413, 150 mg, 0,30 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionada trietilamina (125 µL, 0,900 mmol) e foi resfriada em um banho de gelo e água e a isso foi adicionado cloreto de acrilóila (24 µL, 0,30 mmol) por gotejamento com uma seringa. A mistura reacional foi agitada sob ar a 0°C por uma hora. A mistura reacional foi particionada entre DCM (10 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com EtOAc (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (67,2 mg, 41,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂F₃N₅O₄S, 545,5; m/z encontrada, 546,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 6,74 - 6,86 (m, 1H), 6,21 (dd, *J* = 3,03, 16,67 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 0,5H), 4,31 (d, *J* = 12,63 Hz, 0,5H), 4,18 (d, *J* = 14,65 Hz, 0,5H), 3,90 - 4,05 (m, 1,5H), 3,11 - 3,25 (m, 1H), 2,83 - 2,99 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03 - 2,13 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 3,60, 13,52 Hz, 1H), 1,50 - 1,84 (m, 2H).

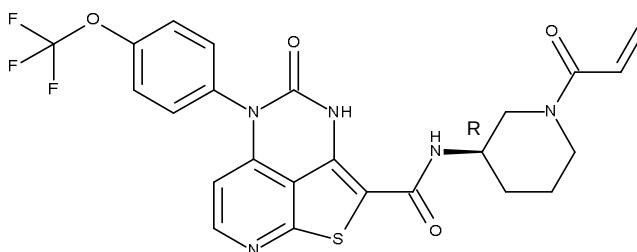
Exemplo 415: (*R*)-4-Oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002084] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 413 nas etapas A-D, usando 4-(trifluorometóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-(trifluorometóxi)anilina na etapa

A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{18}F_3N_5O_3S$, 477,5; m/z encontrada, 478,0+. RMN ^1H (400 MHz, MeOH)(δ 8,35 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,51 - 7,62 (m, 4H), 6,18 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 4,27 (tt, J = 4,04, 10,86 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 4,04, 12,13 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 12,63 Hz, 1H), 2,89 - 3,02 (m, 2H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,69 - 1,93 (m, 2H), 1,25 - 1,45 (m, 1H).

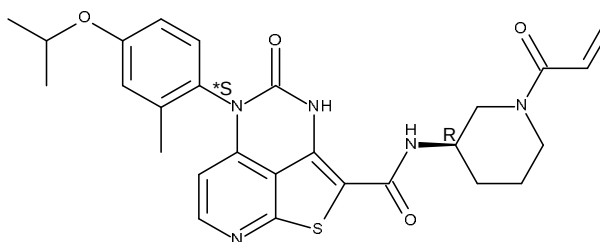
Exemplo 416: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002085] Uma solução de (R)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 415, 77 mg, 0,15 mmol) em DCM (1 mL) e trietilamina (62 μ L, 0,45 mmol) foi resfriada em um banho de gelo e água e a isso foi adicionado cloreto de acrilóila (12 μ L, 0,15 mmol) por gotejamento com uma seringa. A mistura reacional foi agitada sob ar a 0°C por uma hora. A mistura reacional foi particionada entre DCM (10 mL) e solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com EtOAc (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 anidro, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (25,4 mg, 31,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{20}F_3N_5O_4S$, 531,5; m/z encontrada, 532,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)(δ 8,32 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 2H), 6,73 - 6,86 (m, 1H), 6,21 (dd, J = 3,54, 16,67 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 8,84 Hz, 1H), 4,51 -

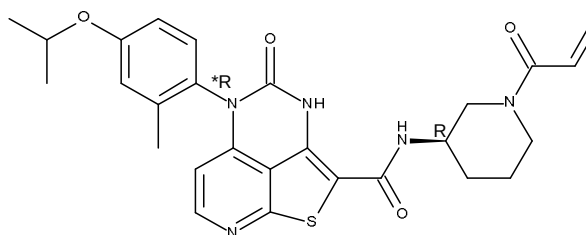
4,60 (m, 0,5H), 4,31 (d, $J = 12,13$ Hz, 0,5H), 4,14 – 4,22 (m, 0,5H), 3,91 – 4,05 (m, 1,5H), 3,10 – 3,23 (m, 1H), 2,82 - 2,99 (m, 1H), 2,02 - 2,13 (m, 1H), 1,88 (dt, $J = 3,66, 13,39$ Hz, 1H), 1,50 - 1,83 (m, 2H).

Exemplo 417: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



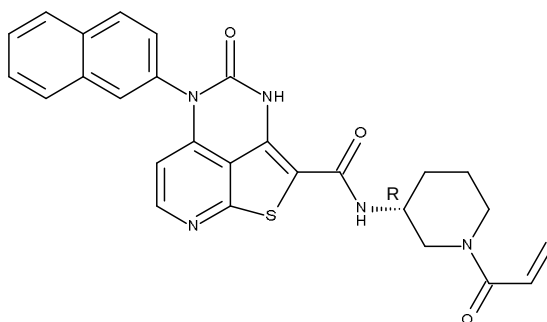
[002086] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-D no Exemplo 33 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F no Exemplo 1, para obter o atropisômero *S), para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrada, 520,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 2,53, 8,59$ Hz, 1H), 6,74 - 6,86 (m, 1H), 6,21 (dd, $J = 3,03, 16,67$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 5,74 (t, $J = 8,34$ Hz, 1H), 4,67 (spt, $J = 6,06$ Hz, 1H), 4,55 (dd, $J = 2,78, 13,39$ Hz, 0,5H), 4,31 (d, $J = 13,14$ Hz, 0,5H), 4,13 – 4,16 (m, 0,5H), 3,90 - 4,07 (m, 1,5H), 3,10 - 3,24 (m, 1H), 2,83 - 3,00 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 - 2,11 (m, 1H), 1,88 (dt, $J = 3,66, 13,39$ Hz, 1H), 1,48 - 1,82 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,06$ Hz, 6H).

Exemplo 418: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002087] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-D no Exemplo 33 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F no Exemplo 1, para obter o atropisômero *R do intermediário) para produzir o composto do título. A configuração estereoquímica absoluta do composto do título foi confirmada através de análise de raios-x após a co-cristalização com proteína BTK. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrada, 520,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 3,03$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,53, 8,59$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 6,57, 10,48, 16,80$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 16,67$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 5,74 (dd, $J = 4,55, 10,61$ Hz, 1H), 4,67 (spt, $J = 6,06$ Hz, 1H), 4,49 - 4,59 (m, 0,5H), 4,25 - 4,37 (m, 0,5H), 4,14 - 4,23 (m, 0,5H), 3,89 - 4,05 (m, 1,5H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 2,83 - 2,98 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,02 - 2,10 (m, 1H), 1,88 (dt, $J = 3,66, 13,39$ Hz, 1H), 1,49 - 1,82 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,06$ Hz, 6H).

Exemplo 419: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(naftalen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002088] Etapas A:3-(5-(Naftalen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas Biotage 10 mL com uma barra de agitação foram adicionados 2-aminonaftaleno (217,3 mg, 1,518 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (398,9 mg, 1,508 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7,2 mg, 0,032 mmol), DPEPhos (25,4 mg, 0,0472 mmol), e Cs_2CO_3 (696 mg, 2,14

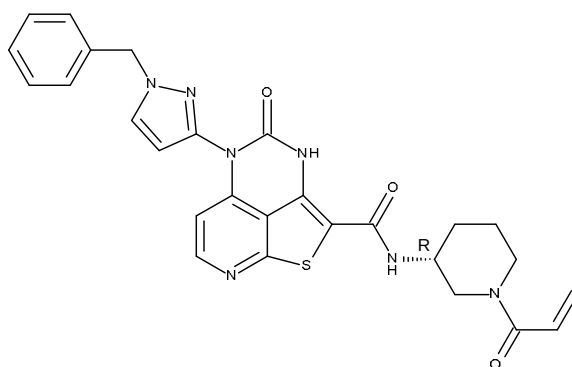
mmols). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (3 mL), evacuado/esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (2,35 mL, 0,65 M, 1,53 mmol) com uma seringa, evacuado/esguichado com argônio 4X e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com CDI solid (974,4 mg, 6,009 mmols) em uma porção sob ar, novamene vedada e evacuada/esguichada com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M/salmoura (2 x 8 mL) e K₂CO₃ 2 M (1 x 5 mL). A fase orgânica âmbar clara foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO₂) para produzir o composto do título como uma espuma laranja-amarela (539 mg, 65,7% de rendimento).

[002089] Etapa C:(*R*)-5-(Naftalen-2-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(naftalen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (534 mg, 0,982 mmol) em dioxano (4,9 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 12,4 mL, 49,2 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo-bege (538,2 mg, 100,2% de rendimento).

[002090] ETAPA D:(*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(naftalen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(naftalen-2-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (99,7 mg, 0,182 mmol) em DCM (1,25 mL) e MeOH (0,3 mL) foi tratada com trietilamina (76 µL, 0,55 mmol) à temperatura ambiente sob ar, e a solução laranja homogênea

resultante foi agitada a 0°C sob pressão de argônio positiva com cloreto de acrilóila (14,8 µL, 0,182 mmol) foi adicionada por gotejamento durante 50 sec. A solução resultante foi agitada a 0°C por 5 min e foi, em seguida, arrefecida bruscamente com NaH₂PO₄ 1 M (3 mL) e extraída com DCM (1 x 5 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título como um pó esbranquiçado (27,5 mg, 24,7%). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₅O₃S, 497,2; m/z encontrada, 498,1 +. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,30 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,11 (d, J=9,09 Hz, 1H), 7,94-8,04 (m, 3H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J=7,58 Hz, 1H), 6,80 (ddd, J=7,07, 10,36, 16,93 Hz, 1H), 6,14-6,26 (m, 1H), 6,14-6,26 (m, 1H), 5,70-5,77 (m, 1H), 4,27-4,60 (m, 1H), 3,93-4,23 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,67-1,81 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 1H).

Exemplo 420: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(1-benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002091] Etapas A:3-(5-(1-Benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas Biotage de 2 a 5 mL com uma barra de agitação foram adicionados 1-benzil-1H-pirazol-3-amina (132,7 mg, 0,766 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (201 mg, 0,760 mmol), Pd(OAc)₂ (3,7 mg, 0,017 mmol), DPEPhos (12,5 mg,

0,0232 mmol) e Cs_2CO_3 (344 mg, 1,06 mmol). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (1,52 mL), evacuado/esguichado com argônio 4X e agitado a 150°C sob argônio por 30. A reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente, tratada com (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (1,2 mL, 0,65 M, 0,78 mmol) com uma seringa, evacuada/esguichada com argônio 4X e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (492,6 mg, 3,038 mmol) em uma porção sob ar, liberada e evacuada/esguichada com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M/salmoura (2 x 8 mL) e K_2CO_3 2 M (1 x 5 mL), seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título como uma espuma laranja-amarela (256,6 mg, 58,85% de rendimento).

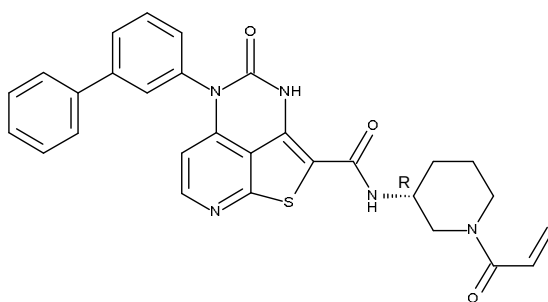
[002092] Etapa B: (R)-5-(1-Benzil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de 3-(5-(1-benzil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (251,9 mg, 0,4390 mmol) em dioxano (2,2 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 2,8 mL, 11 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo-bege (253,1 mg, 100,8% de rendimento).

[002093] Etapa C: (R)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(1-benzil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de (*R*)-5-(1-benzil-1*H*-pirazol-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (90,9 mg, 0,159 mmol) em DCM (1,05 mL) foi tratada com trietilamina (66 µL, 0,48

mmol) à temperatura ambiente sob ar e a solução foi agitada a 0°C sob pressão de argônio positiva com cloreto de acrilóila (13 µL, 0,16 mmol) foi adicionada por gotejamento durante 50 segundos e foi agitada a 0°C por 5 min. A reação foi arrefecida bruscamente com NaH₂PO₄ 1 M (3 mL) e extraída com DCM (1 x 5 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC e as frações combinadas foram neutralizadas com algumas gotas de NaHCO₃ 1M até pH > 8 e concentrado até a secura. O resíduo foi particionado com água (2 mL) e DCM (4 mL), e a camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um filme amarelo (24,5 mg, 29,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₇O₃S, 527,2; m/z encontrada, 528,3+. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (br s, 1H), 8,36 (d, J=5,93 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,43 (m, 5H), 6,53-6,71 (m, 1H), 6,27-6,45 (m, 3H), 5,69-5,90 (m, 1H), 5,52-5,69 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,84-4,26 (m, 3H), 3,42-3,80 (m, 1H), 3,18-3,40 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,63-1,86 (m, 3H). Exemplo 421: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-acrilóilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002094] Etapa A: 3-(5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila A um frasco de micro-ondas de Biotage 2 a 5 mL com uma barra de agitação foram adicionados 3-aminobifenila (370,5 mg, 2,189 mmols), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (578 mg, 2,186 mmols), Pd(OAc)₂ (9,6 mg, 0,043 mmol), DPEPhos (36,1 mg, 0,0671 mmol) e Cs₂CO₃ (988

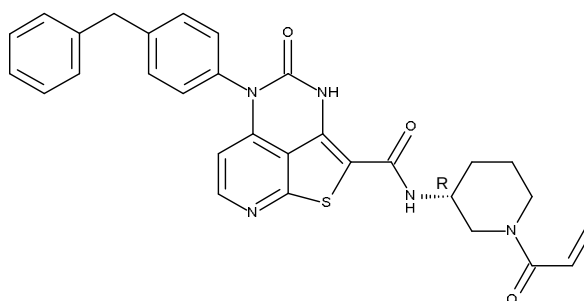
mg, 3,03 mmols). O frasco foi vedado e tratado com dioxano (4,35 mL), evacuado/esguichado com argônio 4X e agitado a 150°C sob argônio por 30. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) em dioxano (4,05 mL, 0,65 M, 2,63 mmols) com uma seringa, evacuada/esguichada com argônio 4X e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (1,409 g, 8,689 mmols) em uma porção sob ar, novamente vedada e evacuada/esguichada com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M/salmoura (2 x 8 mL) e K₂CO₃ 2 M (1 x 5 mL), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma espuma bege (289 mg, 23,2% de rendimento).

[002095] Etapa B: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (283,8 mg, 0,498 mmol) em dioxano (2,5 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 6,3 mL, 25 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó bege (290,4 mg, 102,7% de rendimento).

[002096] Etapa C: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (99,94 mg, 0,176 mmol) em DCM (1,2 mL) foi tratada com trietilamina (73 µL, 0,53 mmol) em temperatura ambiente sob ar, e o resultado foi agitado a 0°C sob pressão de argônio positiva com cloreto de acrilóila (14,3 µL, 0,176 mmol) e foi adicionado

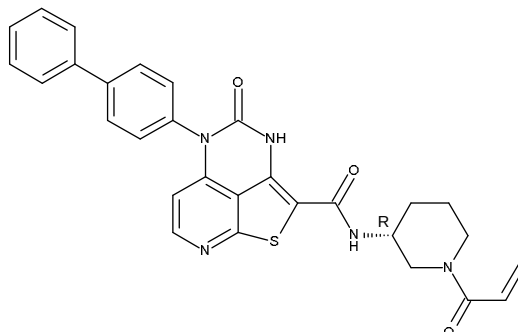
por gotejamento durante 50 sec. A solução foi agitada a 0°C por 5 min e foi suprimida com NaH₂PO₄ 1 M (3 mL) e extraída com DCM (1 x 5 mL). A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (23,8 mg, 21,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₃S, 523,2; m/z encontrada, 524,1 +. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) (δ 8,33 (d, J=5,56 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,59 Hz, 1H), 7,62-7,77 (m, 4H), 7,32-7,50 (m, 1H), 7,32-7,50 (m, 1H), 7,32-7,50 (m, 2H), 6,80 (ddd, J=6,06, 10,61, 16,67 Hz, 1H), 6,17-6,24 (m, 2H), 5,70-5,75 (m, 1H), 4,25-4,59 (m, 1H), 3,90-4,23 (m, 2H), 3,19 (br dd, J=9,35, 12,88 Hz, 1H), 2,82-2,98 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 1H), 1,87 (td, J=3,66, 13,39 Hz, 1H), 1,68-1,81 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, J=8,60 Hz, 1H).

Exemplo 422: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

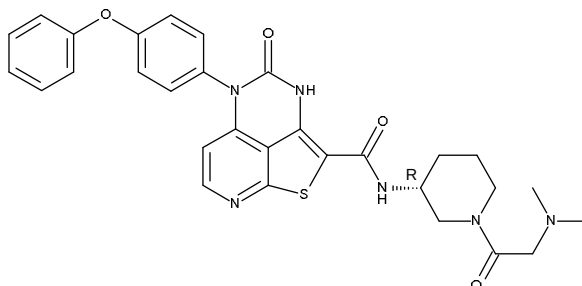


[002097] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-C no Exemplo 421, e usando 4-benzil-anilina no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₃S, 537,2; m/z encontrada, 538,0+. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,46 (br s, 1H), 8,32 (br d, J=4,55 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 4H), 7,22-7,25 (m, 4H), 6,57-6,68 (m, 1H), 6,21-6,48 (m, 2H), 6,11 (br s, 1H), 5,70-5,80 (m, 1H), 5,56 (br s, 1H), 3,94-4,10 (m, 4H), 3,28-3,78 (m, 3H), 2,04 (br d, J=14,15 Hz, 1H), 1,95 (br s, 1H), 1,69 (br s, 2H).

Exemplo 423: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002098] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-C no Exemplo 421, e usando 4-aminobifenila no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_3S$, 523,2; m/z encontrada, 524,3+. RMN ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8,34 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,70 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 7,44 - 7,57 (m, 4 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 6,73 - 6,88 (m, 1 H), 6,25 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 6,21 (d, J=16,7 Hz, 1 H), 5,70 - 5,80 (m, 1 H), 4,60 - 4,27 (m, 1 H), 4,17 - 4,03 (m, 1 H), 3,89 - 3,99 (m, 1 H), 3,09 - 3,24 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,06 (br, s, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 1,74 (br. s, 1 H), 1,60 (br, s., 1 H).
Exemplo 424: (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

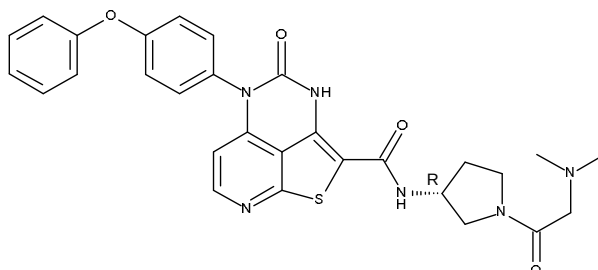


[002099] Etapas A: 3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de 100 mL contendo cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário

40, 1,046 g, 2,479 mmols) em THF (10 mL) foi adicionada, com agitação, trietilamina (10,0 mL, 123 mmols), (*R*)-1-Boc-3-aminopiperidina (768 mg, 3,72 mmols) e THF (10 mL), e ele foi agitado por 15 horas. A reação foi arrefecida bruscamente vertendo-a em um funil de separação contendo NaHCO₃ aquosa saturada e foi extraída em éter e seca em MgSO₄ anidro. A mistura foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido vermelho escuro (1,26 g, 86,8% de rendimento).

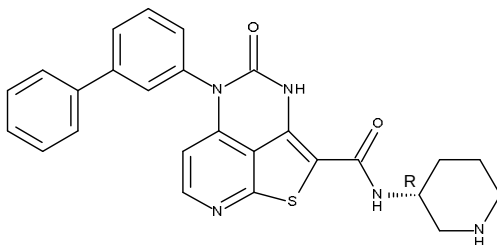
[002100] Etapa B: (*R*)-*N*-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de micro-ondas seco em estufa foram adicionados (*R*)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) (113 mg, 0,216 mmol), *N,N*-dimetilglicina (44,9 mg, 0,435 mmol), THF (3 mL), HATU (168 mg, 0,442 mmol) e trietilamina (2,0 mL, 14 mmols) e ele foi tampado e aquecido no micro-ondas por 30 segundos a 100°C. A reação foi concentrada até a secura e filtrada através de um filtro de seringa. O resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto do título (36,3 mg, 29,4% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₄S, 570,7; *m/z* encontrada, 571,1⁺. RMN 1H (500 MHz, Metanol-d₄) (δ 8,52 (s, 0H), 8,34 - 8,23 (m, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,24 - 7,07 (m, 5H), 6,21 - 6,13 (m, 1H), 4,54 - 3,64 (m, 5H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 2,84 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 6H), 2,15 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,48 (m, 3H).

Exemplo 425: (R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002101] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-C no Exemplo 424, e usando (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina e DIEA no lugar de (R)-1-Boc-3-aminopiperidina e trietilamina na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,45 - 8,32 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 5H), 6,27 (dd, J = 29,7, 6,7 Hz, 1H), 6,20 - 6,10 (m, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 3,86 - 3,53 (m, 4H), 3,40 (dd, J = 14,4, 8,6 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 46,1, 14,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 6H), 2,43 - 2,14 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 0H).

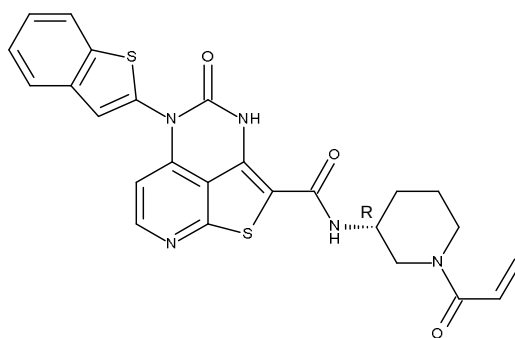
Exemplo 426: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002102] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-B no Exemplo 421. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_2S$, 469,2. m/z encontrada, 470,2⁺. RMN

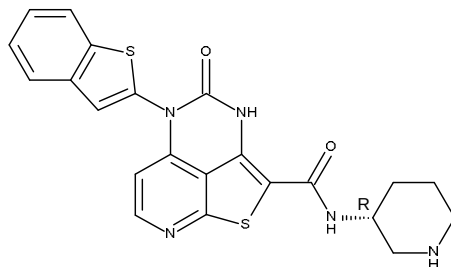
¹H (400 MHz, 95:5 CDCl₃/MeOH-d₄) (δ 8,31 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,46 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 6,18 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 4,11 (dt, J=7,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,12 (dd, J=12,4, 3,3 Hz, 1 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,66 - 2,82 (m, 2 H), 1,92 (td, J=8,1, 4,0 Hz, 1 H), 1,65 - 1,85 (m, 2 H), 1,60 (td, J=8,6, 4,0 Hz, 1 H)

Exemplo 427: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



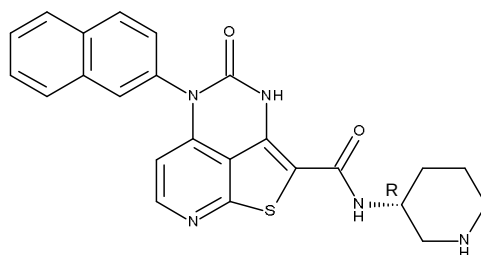
[002103] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-C no Exemplo 421, e usando benzo[*b*]tiofen-2-amina no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₃S₂, 503,1; m/z encontrada, 504,1 +. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,59 (br, s, 1 H), 8,31 - 8,45 (m, 1 H), 7,75 - 7,90 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 6,54 - 6,71 (m, 1 H), 6,41 (br, s, 2 H), 6,31 (d, J=16,7 Hz, 1 H), 5,65 - 5,82 (m, 1 H), 4,13 (br, s, 1 H), 4,02 (d, J=13,1 Hz, 2 H), 3,80 (br, s, 1 H), 3,55 (br, s, 1 H), 3,29 (br, s, 1 H), 2,05 (br, s, 1 H), 1,98 (br, s, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H).

Exemplo 428: (R)-5-(Benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002104] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-B no Exemplo 421, e usando benzo[b]tiofen-2-amina no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₁₉N₅O₂S₂, 449,1. m/z encontrada, 450,1 +. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,19 (d, J=6,1 Hz, 1 H), 7,82 - 7,93 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 6,28 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 1 H), 3,06 - 3,16 (m, 1 H), 2,81 - 3,00 (m, 2 H), 1,91 - 2,10 (m, 2 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 1,24 - 1,44 (m, 1 H).

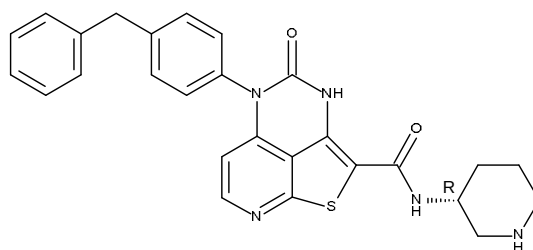
Exemplo 429: (R)-5-(Naftalen-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002105] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-B no Exemplo 421, e usando 2-aminonaftaleno no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto

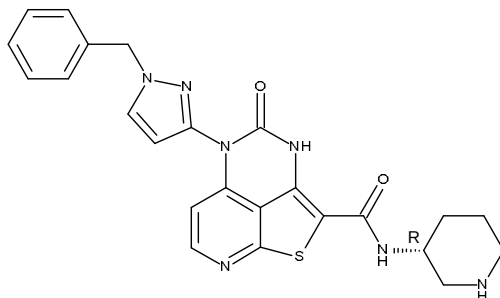
do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₅O₂S, 443,1; m/z encontrada, 444,1 +. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) (δ 8,47 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 7,98 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 7,58 - 7,69 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 2,02, 8,59 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 4,26 - 4,37 (m, 1H), 3,52 - 3,58 (m, 1H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 2H), 1,74 - 1,93 (m, 2H).

Exemplo 430: (R)-5-(4-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



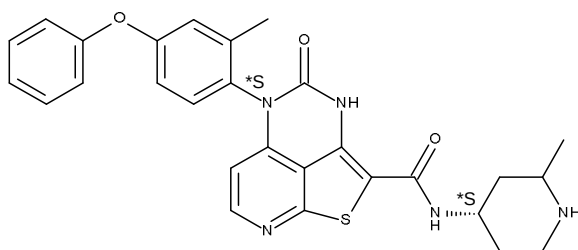
[002106] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-B no Exemplo 421, e usando 4-benzilanilina no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₃N₇O₂S, 483,2; m/z encontrada, 484,2+. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) (δ 8,45 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,46 - 7,53 (m, J = 8,08 Hz, 2H), 7,34 - 7,40 (m, J = 8,59 Hz, 2H), 7,24 - 7,34 (m, 4H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 6,37 (d, J = 6,06 Hz, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,54 (dd, J = 4,29, 11,87 Hz, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 1H), 2,92 - 3,03 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,70 - 1,92 (m, 2H).

Exemplo 431: (R)-5-(1-Benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002107] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas nas etapas A-B no Exemplo 421, e usando 1-benzil-1H-pirazol-3-amina no lugar de 3-aminobifenila na etapa A para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₃N₇O₂S, 473,2; m/z encontrada, 474,1 +. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) (δ 8,53 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 5H), 6,60 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,23 - 4,35 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 4,04, 12,13 Hz, 1H), 3,32 - 3,39 (m, 1H), 2,93 - 3,04 (m, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 1,71 - 1,93 (m, 2H).

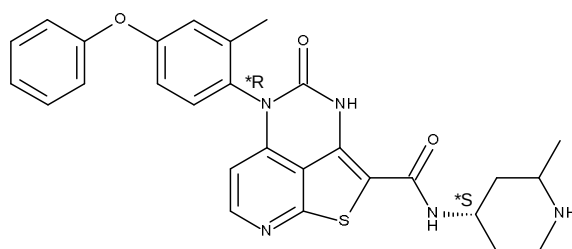
Exemplo 432: 5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4^{*}S)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002108] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 258, 841,57 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel:

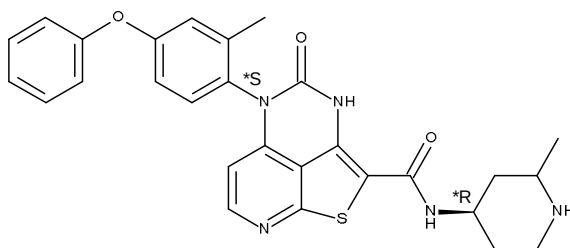
55% de CO₂, 45% de *i* POH (0,3% de *i* PrNH₂) e uma segunda purificação foi realizada através de SFC quiral (fase estacionária: Whelk O1 (S,S) 5 µm 250 x 21,1 mm, fase móvel: 45% CO₂, 55% MeOH (0,3% de *i*PrNH₂)) para produzir o composto do título (como o atropisômero *S; 15 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 513,2+. RMN ¹H (600 MHz, clorofórmio-d(δ 8,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,22 - 6,91 (m, 6H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,39 - 2,68 (m, 3H), 2,18 - 1,96 (m, 6H), 1,47 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 3H).

Exemplo 433: 5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4**S*)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



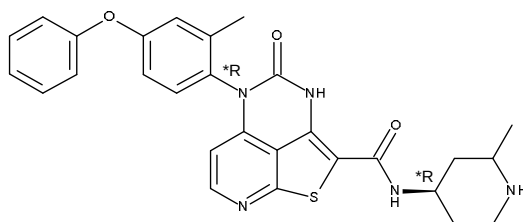
[002109] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 258, 841,57 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de *i* POH (0,3% de *i* PrNH₂)) e uma segunda purificação foi realizada através de SFC quiral (fase estacionária: Whelk O1 (S,S) 5 µm 250 x 21,1 mm, fase móvel: 45% de CO₂, 55% de MeOH (0,3% *i*PrNH₂)) para produzir o composto do título (como o atropisômero *R; 17 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 513,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃(δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 6,93 (m, 7H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,52 - 5,41 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 4H).

Exemplo 434: 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*R)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002110] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 258) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% CO₂, 45% *i*POH(0,3% *i*PrNH₂)) para produzir o composto do título (as o *S atropisômero), MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 513,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃(δ 8,35 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 6,89 (m, 6H), 6,16 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 1H), 3,41 - 3,20 (m, 1H), 3,03 - 2,78 (m, 2H), 2,13 (s, 4H), 1,69 (s, 1H), 1,46 - 1,22 (m, 7H).

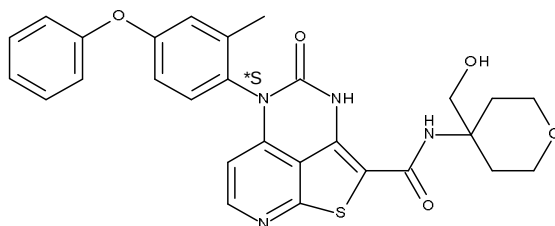
Exemplo 435: 5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*R)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002111] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-ace-

naftileno-2-carboxamida (Exemplo 258, 841,57) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de *i*POH(0,3% *i*PrNH₂)) para produzir o composto do título (como o atropisômero *R; 12 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 513,2+. RMN 1H (600 MHz, clorofórmio-d(δ 8,31 (s, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,38 (d, J = 24,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H).

Exemplo 436: N-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

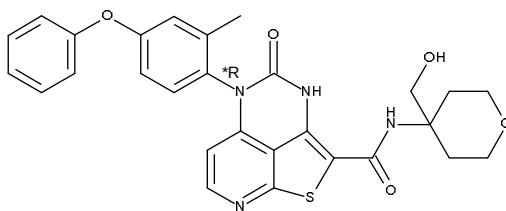


[002112] Etapa A: N-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando (4-amino-tetra-hidropiran-4-il)metanol no lugar de *terc*-butila (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato na etapa G para produzir o composto do título.

[002113] Etapa B: N-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(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-(4-(hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (869 mg) por

SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de *i*PrOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *S; 17 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₄O₅S, 530,6; *m/z* encontrada, 530,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 9,65 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,03 - 6,92 (m, 2H), 6,00 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,99 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 2,14 - 2,00 (m, 5H), 1,95 - 1,81 (m, 2H).

Exemplo 437: *N*-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-5-(*)*R*-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

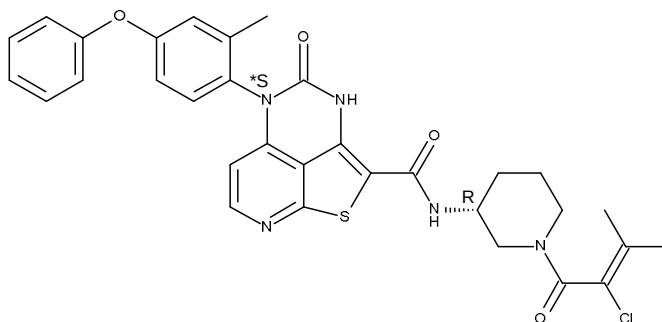


[002114] Etapa A: *N*-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando (4-amino-tetra-hidropiran-4-il)metanol no lugar de *tert*-butila (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato na etapa G para produzir o composto do título.

[002115] Etapa B: *N*-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-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*-(4-(hidroximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (869 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de *i*PrOH) para produzir o composto do título

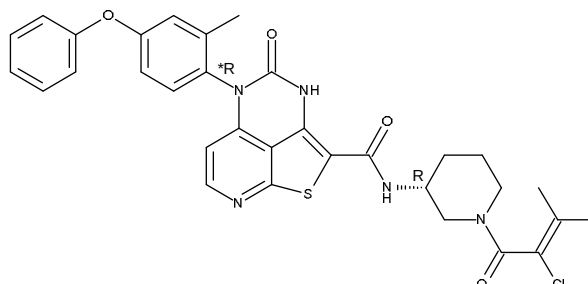
(como o *R atropisômero; 19 mg). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{26}N_4O_5S$, 530,6; m/z encontrada, 530,2+. RMN ^1H (600 MHz, cloro-fórmio- d) (δ 9,59 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 3H), 3,71 (ddt, J = 12,3, 9,3, 3,2 Hz, 2H), 2,13 - 2,10 (m, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,23 - 1,19 (m, 2H).

Exemplo 438: (R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



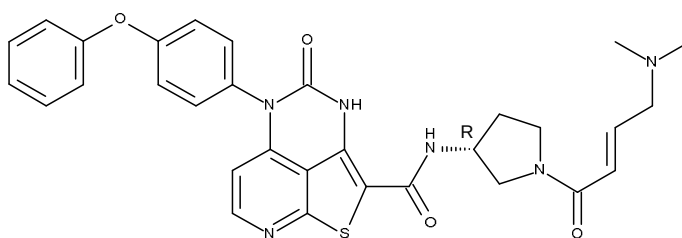
[002116] Uma purificação quiral foi realizada em (R)-N-(1-(2-cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 260) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 μ m 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO_2 , 30% de EtOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *S; 39 mg). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{30}ClN_5O_4S$, 616,1; m/z encontrada, 615,2+. RMN ^1H (600 MHz, Cloro-fórmio- d) (δ 9,50 (s, 1H), 8,48 - 8,27 (m, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,12 - 6,06 (m, 1H), 6,06 - 5,99 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 2,14 (s, 4H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,89 - 1,82 (m, 4H), 1,78 - 1,63 (m, 2H).

Exemplo 439: (R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002117] Uma purificação quiral foi realizada em (R)-N-(1-(2-cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 260) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de EtOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *R; 39 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₀ClN₅O₄S, 616,1; m/z encontrada, 615,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 9,51 (s, 1H), 8,47 - 8,25 (m, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 2H), 7,24 - 6,91 (m, 6H), 6,22 - 5,82 (m, 2H), 4,28 - 4,06 (m, 1H), 3,97 - 3,64 (m, 2H), 3,57 - 3,23 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 3H), 2,08 - 1,92 (m, 2H), 1,92 - 1,90 (m, 3H), 1,88 - 1,84 (m, 3H), 1,81 - 1,63 (m, 2H).

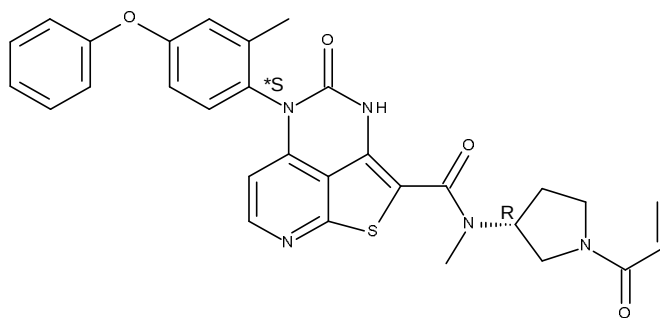
Exemplo 440: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002118] A um pequeno frasco de micro-ondas seco em estufa sob

Ar foram adicionados (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 911, 200 mg, 0,424 mmol), cloridrato do ácido *trans*-4-dimetilaminocrotonico (151,3 mg, 0,9140 mmol), THF (6 mL), HATU (481,3 mg, 1,266 mmol) e trietilamina (0,8 mL, 6 mmol) e o frasco foi tampado e foi aquecido no micro-ondas por 30 segundos a 100°C. A mistura reacional foi concentrada até a secagem e purificada por cromatografia em coluna flash e então por HPLC para produzir o composto do título (65 mg, 26% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄S, 582,7; m/z encontrada, 583,2+. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,49 - 8,24 (m, 2H), 7,56 - 7,36 (m, 4H), 7,29 - 7,05 (m, 6H), 6,75 - 6,54 (m, 1H), 6,50 - 6,31 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,34 (m, 1H), 3,95 - 3,56 (m, 4H), 3,18 - 3,01 (m, 2H), 2,29 - 1,84 (m, 8H).

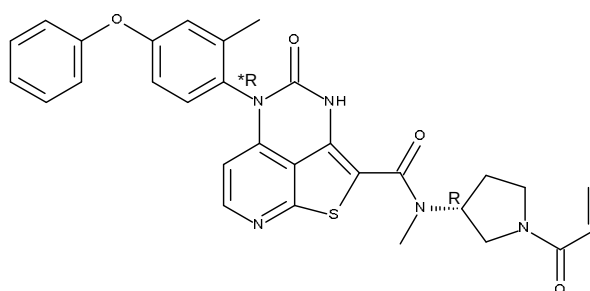
Exemplo 441: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002119] Uma purificação foi realizada em (R)-N-(1-aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 137, 907 mg) por 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 ^{*}S; 30 mg). MS (ESI): massa calculada para

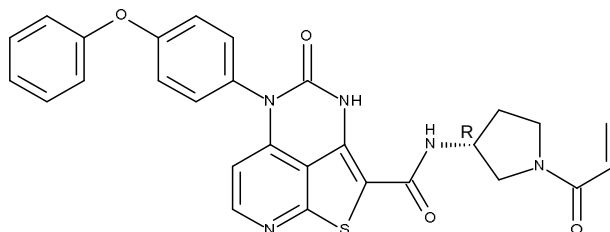
$C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 553,2+. RMN ^1H (500 MHz, cloro-fórmio- d) (δ 9,79 (s, 1H), 8,51 - 8,24 (m, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,04 (m, 4H), 7,06 - 6,88 (m, 2H), 6,54 - 6,36 (m, 2H), 6,11 - 5,97 (m, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,37 - 5,16 (m, 1H), 4,08 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,40 (m, 2H), 3,24 (d, J = 16,6 Hz, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,26 - 2,02 (m, 4H).

Exemplo 442: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-($^*R$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



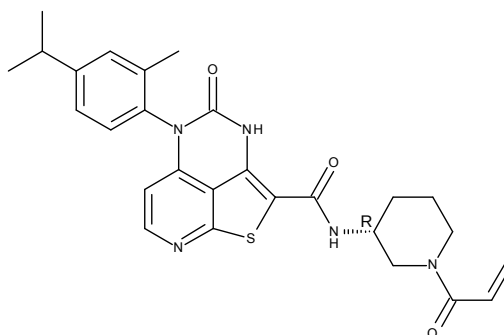
[002120] Uma purificação foi realizada em (R)-N-(1-aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 137, 907 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 μ m 250 x 20 mm, fase móvel: 60% de CO_2 , 40% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero $^*R$; 29 mg). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 553,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,80 (s, 1H), 8,43 - 8,29 (m, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,07 (m, 4H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 6,51 - 6,33 (m, 2H), 6,13 - 5,95 (m, 1H), 5,83 - 5,63 (m, 1H), 5,36 - 5,17 (m, 1H), 4,02 - 3,73 (m, 2H), 3,73 - 3,44 (m, 2H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Exemplo 443: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002121] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₃N₅O₄S, 525,6; m/z encontrada, 526,2⁺. RMN 1H (500 MHz, metanol-d₄) (δ 8,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 4H), 7,21 – 7,16 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,68 – 6,56 (m, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 6,18 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,79 – 5,72 (m, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 0,5H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 0,5H), 2,40 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,06 (m, 1H).

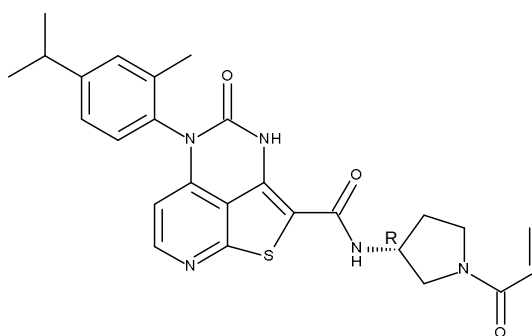
Exemplo 444: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002122] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-isopropil-2-metil-anilina (Intermediário 7) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e

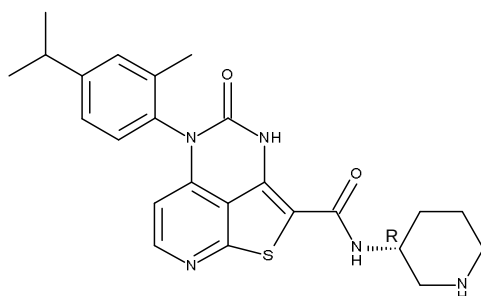
usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₃S, 503,6; m/z encontrada, 540,7⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,56-4,25 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,99-2,46 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,30-0,99 (m, 6H).

Exemplo 445: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



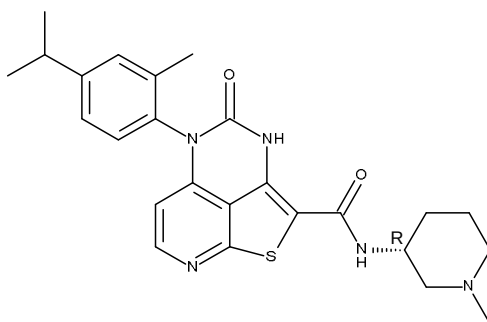
[002123] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 4-isopropil-2-metil-anilina (Intermediário 7) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₃S, 489,6; m/z encontrada, 490,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,25 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,03-3,66 (m, 3H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,00-2,64 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,08-1,65 (m, 1H), 1,30-0,96 (m, 6H).

Exemplo 446: (R)-5-(4-Isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002124] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando benzofuran-7-ol (Intermediário 8) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₂S, 449,6; m/z encontrada, 450,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,55-4,25 (m, 1H), 3,85-3,50 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,00-2,49 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,30-0,96 (m, 6H).

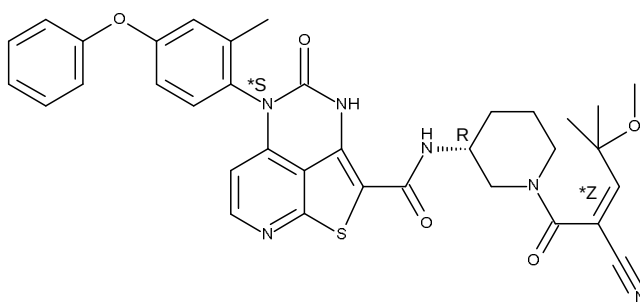
Exemplo 447: (R)-5-(4-Isopropil-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002125] A uma solução de (R)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-N-

(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 446, 40 mg, 0,089 mmol) em DCM (2 mL) foram adicionados formaldeído (1,0 mL, 37% em peso, em H₂O), e NaBH(OAc)₃ (40 mg, 0,19 mmol) e reagiu à temperatura ambiente por 20 min. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash e CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (35 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₉N₅O₂S, 463,6; m/z encontrada, 464,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35-8,28 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,41-4,19 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 1H), 3,46-3,35 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,74-2,43 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 3H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 2H), 1,30-0,96 (m, 6H).

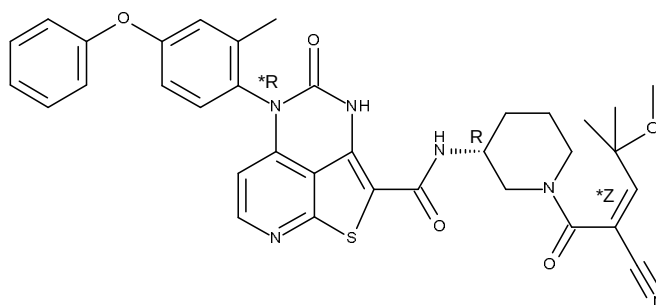
Exemplo 448: (*R*,**Z*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002126] Uma purificação quiral foi realizada em (*R,ZE*)-*N*-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 40; 55,5 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de EtOH) e uma segunda purificação (25 mg da fração 3, primeira purificação) foi realizada por SFC

quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *S e como a configuração *Z; 7 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₅S, 650,8; m/z encontrada, 650,2+. RMN 1H (400 MHz, Metanol-d₄) (δ 8,51 - 8,24 (m, 1H), 7,49 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 6,92 (m, 5H), 6,73 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,15 - 5,94 (m, 1H), 4,69 - 4,27 (m, 1H), 4,20 - 3,74 (m, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 2,72 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 3H), 1,95 - 1,70 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 8H), 1,15 - 0,70 (m, 1H).

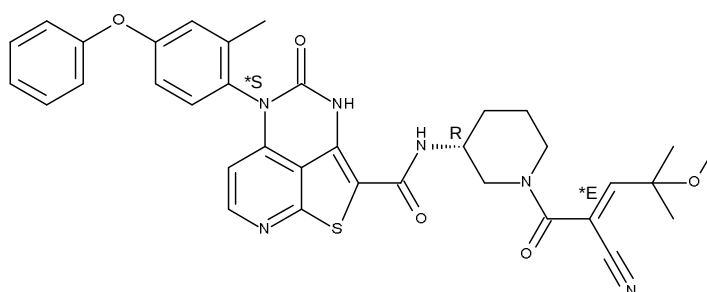
Exemplo 449: (R,*Z)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002127] Uma purificação quiral foi realizada em (R,EZ)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 40; 55,5 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 50% de CO₂, 50% de EtOH) e uma segunda purificação (25 mg da fração 3, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *R e como a configuração *Z; 16 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₅S, 650,8; m/z encontrada, 650,2+. RMN 1H (400 MHz, Metanol-d₄) (δ 8,32

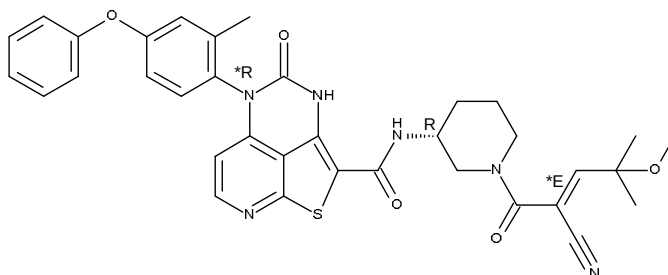
(d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 3H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,6$, 2,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,54 - 3,36 (m, 3H), 3,29 - 2,74 (m, 5H), 2,27 - 2,00 (m, 4H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,87 - 1,57 (m, 3H), 1,43 (s, 6H).

Exemplo 450: (*R*, **E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



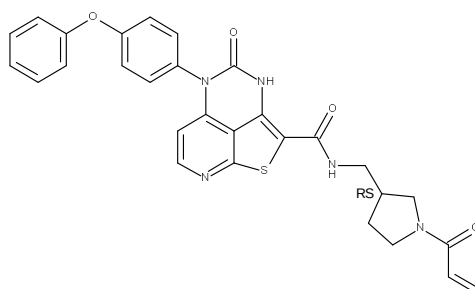
[002128] Uma purificação quiral foi realizada em (*R*,*EZ*)-*N*-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 40; 55,5 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 μ m 250 x 20 mm, fase móvel: 50% CO₂, 50% EtOH) e uma segunda purificação (25 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 μ m 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero **R* e como a configuração **E*; 6 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₅S, 650,8; m/z encontrada, 650,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 - 8,28 (m, 1H), 7,51 - 6,66 (m, 9H), 6,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,63 - 3,68 (m, 3H), 3,30 - 3,06 (m, 4H), 3,01 - 2,64 (m, 1H), 2,23 - 2,01 (m, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,51 (m, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 5H).

Exemplo 451: (R,*E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



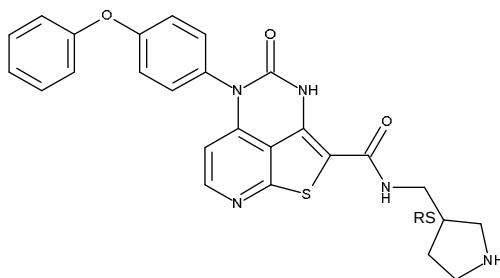
[002129] Uma purificação quiral foi realizada em (R,EZ)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 40; 55,5 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 50% CO₂, 50% EtOH) e uma segunda purificação (25 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *R e como a configuração *E; 14 mg). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₅S, 650,8; m/z encontrada, 650,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 - 6,83 (m, 9H), 6,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,17 - 3,94 (m, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 3H), 3,22 - 2,82 (m, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 4H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,86 - 1,51 (m, 2H), 1,51 - 1,36 (m, 7H), 1,29 (s, 1H).

Exemplo 452: N-((1-Aciloilpírrolidin-3-il)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002130] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando 2-(aminometil)-1-*N*-Boc-pirrolidina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,1 +. RMN ¹H (400 MHz, clorofórmio-*d*) δ 9,51 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (ddd, J = 20,2, 13,2, 7,5 Hz, 5H), 6,60 - 6,39 (m, 2H), 6,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 9,5, 2,9 Hz, 1H), 4,53 (tt, J = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,73 - 3,58 (m, 3H), 3,40 (ddd, J = 13,7, 10,1, 3,5 Hz, 1H), 2,06 (ddt, J = 18,9, 15,0, 7,5 Hz, 4H), 1,85 (td, J = 6,0, 5,6, 2,5 Hz, 1H).

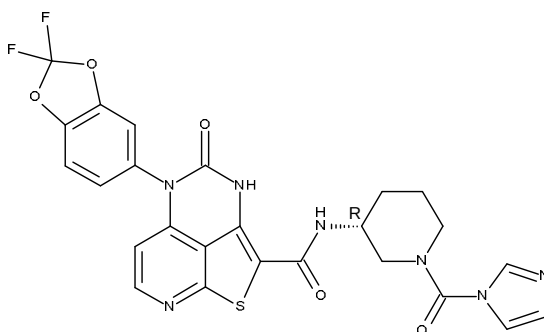
Exemplo 453: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-*N*-(pirrolidin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002131] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando 2-(aminometil)-1-*N*-Boc-pirrolidina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,5; m/z encontrada, 486,1 +. RMN ¹H (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9,68 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H),

7,49 (dt, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (dt, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 3H), 6,04 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,47 (d, $J = 19,5$ Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,28 (q, $J = 10,4, 8,3$ Hz, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 2H).

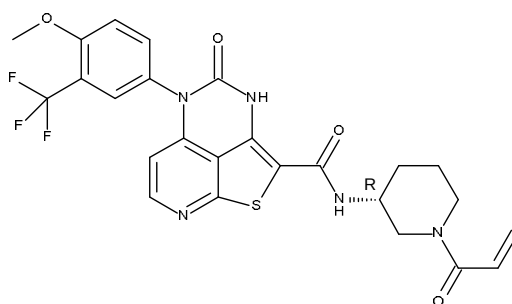
Exemplo 454: (R)-N-(1-(1H-Imidazol-1-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002132] A um frasco de micro-ondas de 40 mL foram adicionados 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (1,451 g, 5,488 mmols), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (90 mg, 0,17 mmol), acetato de paládio (II) (25 mg, 0,11 mmol), carbonato de cézio (2,503 g, 7,683 mmols), 2,2-difluoro-5-aminobenzodioxol (1,0 g, in 1,0 mL dioxano) e dioxano (10 mL) e foi purgado com um fluxo de N_2 por 30 min. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150°C por 30 min. À mistura reacional foi adicionado (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (8,44 mL, 5,49 mmols) e foi purgada com fluxo de N_2 por 15 min. A reação foi aquecida em micro-ondas a 150°C por 30 min. À mistura foi adicionado CDI (3,6 g, 22 mmols) e foi aquecida a 150°C por 30 min. A mistura reacional foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura. O precipitado foi removido por filtração através de Celite. A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por HPLC para produzir o composto do título como um

sólido marrom (82,4 mg, 2,65% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{19}F_2N_7O_5S$, 567,5; m/z encontrada, 568,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,16 – 8,06 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,16 – 5,06 (m, 1H), 4,17 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,13 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 1,92 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 1H).

Exemplo 455: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002133] Etapa A:3-(5-(4-Metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas com uma barra de agitação foram adicionados 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (520 mg, 2,0 mmols), 4-metóxi-3-(trifluorometil)anilina (369 mg, 1,93 mmol), DPEPhos (31 mg, 0,058 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9,9 mg, 0,044 mmol) e Cs_2CO_3 (924 mg, 2,84 mmols). O frasco foi tratado com dioxano (4 mL) com uma seringa, e toda a mistura foi desgaseificada sob vácuo durante 1 minuto, e então ventilada para nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 150°C durante 30 minutos. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (0,49 M em dioxano, 522 mg, 1,90 mmol) com uma seringa, evacuada e esguichada com nitrogênio, e agitada a 150°C por 20 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente. A mistura

reacional foi em seguida tratada com CDI sólido (1,195 g, 7,368 mmols) em uma porção sob ar, novamente vedada e evacuada e esguichada com nitrogênio, e agitada a 150°C por 20 min. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (100 mL), e a fase orgânica foi coletada. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄ anidro, concentradas até a secura e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (252 mg, 21,7% de rendimento).

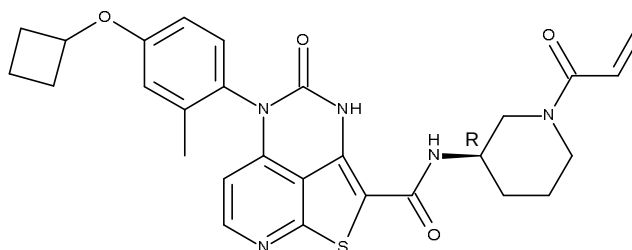
[002134] Etapa B: (R)-5-(4-Metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de 3-(5-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, 0,85 mmol) em dioxano (4 mL) foi tratada com HCl 4 N-dioxano (12 mL). Após 30 min à temperatura ambiente, um precipitado gomoso se depositou no fundo do frasco. O dioxano foi coado e o precipitado foi tratado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (20 mL) e extraído com DCM (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄ anidro e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida para fornecer o composto do título como um sólido branco-sujo (72 mg, 17% de rendimento).

[002135] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (52 mg, 0,087 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente e trietilamina (36 µL, 0,26 mmol) foi adicionada com uma seringa, seguido pela adição bastante lenta de 1 microlitro de cloreto de acrilóila (7,0 µL, 0,086 mmol) em uma vez durante 20 min. A suspensão

gradualmente se tornou uma solução homogênea. A reação foi intimamente monitorada por LCMS, e quando o pico do material de partida apresentou o mesmo tamanho do novo pico de impureza que estava crescendo, a mistura reacional foi arrefecida bruscamente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL). A mistura foi tratada com DCM (10 mL), foi extraída e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída novamente com DCM, e os orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 anidro e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir um produto que foi dissolvido em DCM (2 mL), o qual foi, em seguida, tratado com hexanos (10 mL). O sólido resultante foi isolado por filtração para produzir o composto do título como um sólido castanho (25 mg, 52% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 545,5; m/z encontrada, $^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ 10,24 – 10,12 (s, 1H), 8,39 – 8,26 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,88 – 6,71 (m, 1H), 6,15 – 6,08 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 6,07 – 6,03 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 1H), 4,53 – 4,15 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (s, 3H), 3,87 – 3,73 (m, 1H), 3,19 – 2,92 (m, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,84 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H).

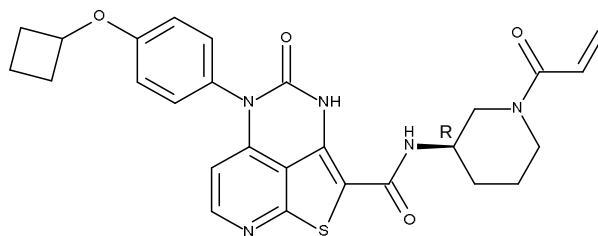
Exemplo 456: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002136] A uma solução de (R)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-

(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 605, 180 mg, 0,35 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionada trietilamina (146 µL, 1,05 mmol). A mistura foi resfriada em um banho de gelo/água e a ela foi adicionado cloreto de acrilóila (28 µL, 0,35 mmol) por gotejamento com uma seringa. A mistura reacional foi agitada sob ar a 0°C por 30 minutos. A mistura reacional foi particionada entre DCM (10 mL) e solução aquosa de NaHCO₃ saturada (10 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez com EtOAc (10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um pó castanho (56,3 mg, 30,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₉N₅O₄S, 531,6; m/z encontrada, 532,0+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (br, s, 1H), 8,34 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 2,02, 8,59 Hz, 1H), 6,57 - 6,69 (m, 1H), 6,28 - 6,48 (m, 1H), 6,17 - 6,28 (m, 0,5H), 5,95 - 6,05 (m, 1H), 5,70 - 5,82 (m, 1H), 5,40 - 5,51 (m, 0,5H), 4,67 (quin, J = 7,07 Hz, 1H), 3,87 - 4,22 (m, 2,5H), 3,23 - 3,74 (m, 2,5H), 2,42 - 2,54 (m, 2H), 1,99 - 2,28 (m, 6H), 1,61 - 1,99 (m, 5H).

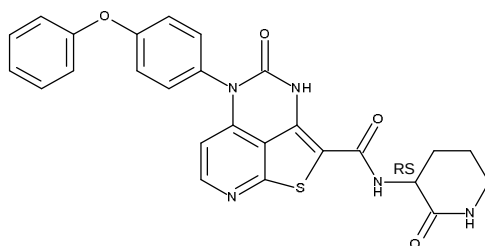
Exemplo 457: (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002137] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, e usando (R)-5-(4-ciclobutoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

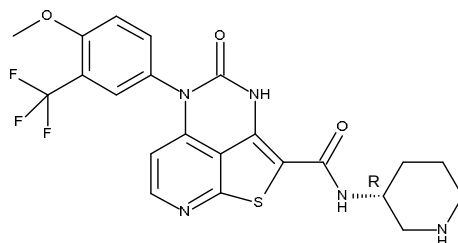
carboxamida (Exemplo 626) no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₇N₅O₄S, 517,6; m/z encontrada, 518,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,45 (br, s, 1H), 8,35 (br, s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 6,58 - 6,69 (m, 1H), 6,27 - 6,50 (m, 1H), 6,18 - 6,26 (m, 0,5H), 6,08 - 6,18 (m, 1H), 5,69 - 5,82 (m, 1H), 5,41 - 5,51 (m, 0,5H), 4,68 (quin, *J* = 7,07 Hz, 1H), 3,87 - 4,21 (m, 2H), 3,26 - 3,75 (m, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 2H), 2,15 - 2,28 (m, 2H), 2,00 - 2,15 (m, 1H), 1,62 - 1,99 (m, 6H).

Exemplo 458: 4-Oxo-*N*-(2-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



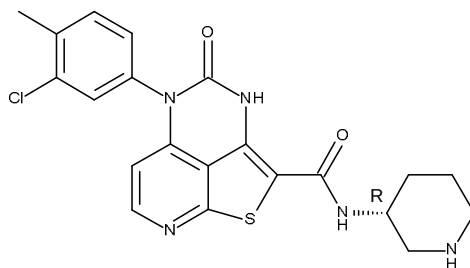
[002138] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando 3-aminopiperidin-2-ona no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₅O₄S, 499,5; m/z encontrada, 500,2⁺. RMN ¹H (500 MHz, Clorofórmio-*d*) (δ 9,59 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,07 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,51 (dt, *J* = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,41 (ddd, *J* = 8,5, 5,1, 2,3 Hz, 2H), 3,21 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,47 (dt, *J* = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 1H).

Exemplo 459: (R)-5-(4-Metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002139] O composto do título foi preparado usando etapas A-B no Exemplo 455, para produzir o composto do título como um sólido branco sujo. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3S$, 491,5; m/z encontrada, 492,0+. RMN ^1H (600 MHz, MeOD) δ 8,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 2H).

Exemplo 460: (R)-5-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

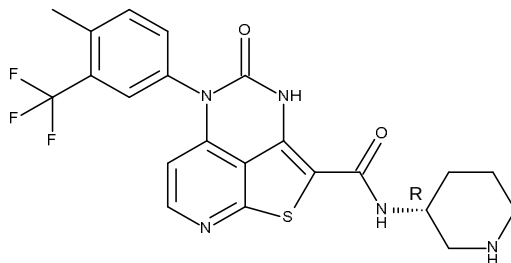


[002140] Etapa A: 3-(5-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco Biotage de 2 a 5 mL com uma barra de agitação foram adicionados 3-cloro-4-metilanilina (69,3 mg, 0,489 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (129 mg, 0,487 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,3 mg,

0,010 mmol), DPEPhos (8,1 mg, 0,015 mmol) e Cs_2CO_3 (221 mg, 0,678 mmol). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (0,98 mL), evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob ar gônio por 30 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi tratada com (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (0,49 M em dioxano, 1,0 mL, 0,49 mmol) com uma seringa. O frasco foi vedado, evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até a temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (308 mg, 1,90 mmol) em uma porção sob ar, novamente fechado e evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M e salmoura (2 x 8 mL) e K_2CO_3 2 M (1 x 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título como uma espuma laranja-amarela (142,4 mg, 53,90% de rendimento).

[002141] Etapa B: (R)-5-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(3-cloro-4-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (142,4 mg, 0,263 mmol) em dioxano (1,5 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 3,5 mL, 14 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo-bege (118,1 mg, 92,27% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$, 441,1; *m/z* encontrada, 442,0+. RMN ^1H (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,48 (d, *J*=6,57 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=8,36 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (dd, *J*=2,02, 8,08 Hz, 1H), 6,41 (d, *J*=6,06 Hz, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 3,54 (br dd, *J*=3,79, 11,87 Hz, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,99-2,14 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H).

Exemplo 461: (R)-5-(4-Metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

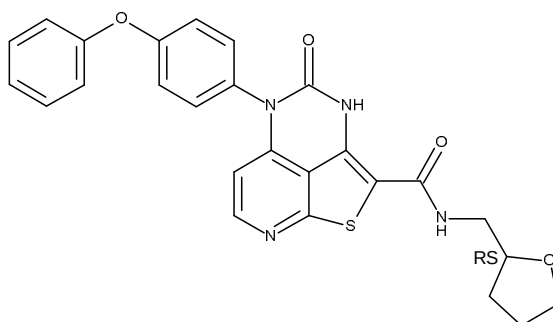


[002142] Etapas A:3-(5-(4-Metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco Biotage de 2 a 5 mL de microondas com uma barra de agitação foram adicionados 4-metil-3-(trifluorometil)anilina (80 mg, 0,41 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (107 mg, 0,405 mmol), Pd(OAc)₂ (1,8 mg, 0,0080 mmol), DPEPhos (6,8 mg, 0,013 mmol) e Cs₂CO₃ (184 mg, 0,565 mmol). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (0,81 mL), evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi tratada com (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 22) (0,49 M em dioxano, 0,83 mL, 0,41 mmol) com uma seringa. O frasco foi vedado, evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (265 mg, 1,63 mmol) em uma porção sob ar, novamente fechado, evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M e salmoura (2 x 8 mL) e K₂CO₃ 2 M (1 x 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido bege claro (123 mg, 52,8% de rendimento).

[002143] Etapa B: (R)-5-(4-Metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de 3-(5-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (117,3 mg, 0,204 mmol) em dioxano (1,0 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 2,55 mL, 10,1 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo-bege (113,4 mg, 101,7% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₃F₃N₅O₂S, 475,1; m/z encontrada, 476,0+. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) (δ 8,42 (d, J=6,06 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 6,29 (d, J=6,06 Hz, 1H), 4,24-4,32 (m, 1H), 3,54 (dd, J=4,04, 12,13 Hz, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 2H), 2,58-2,63 (m, 3H), 2,05-2,14 (m, 2H), 1,71-1,91 (m, 2H).

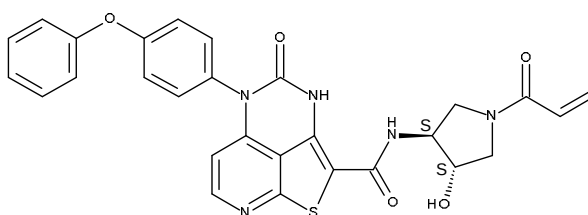
Exemplo 462: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002144] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando tetra-hidrofurfurilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada

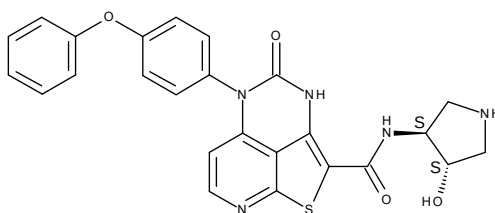
para C₂₆H₂₂N₄O₄S, 486,5; m/z encontrada, 487,1 +. RMN ¹H (500 MHz, Clorofórmio-d(δ 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,01 (m, 11H), 6,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,10 (dt, J = 10,4, 7,2, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 7,0, 6,1 Hz, 1H), 3,81 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 3,65 (dt, J = 14,0, 4,5 Hz, 1H), 3,41 (dq, J = 17,6, 7,3, 5,7 Hz, 1H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,09 - 1,87 (m, 3H).

Exemplo 463: N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



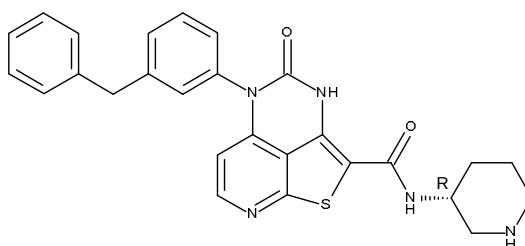
[002145] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando (3S,4S)-3-amino-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₃N₅O₅S, 541,5; m/z encontrada, 542,2+. RMN ¹H (400 MHz, Clorofórmio-d(δ 9,57 (s, 1H), 8,22 - 8,12 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 5H), 7,21 - 7,05 (m, 4H), 6,38 - 6,25 (m, 2H), 6,03 - 5,92 (m, 1H), 5,71 - 5,59 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,07 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 3H).

Exemplo 464: N-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002146] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando (3S,4S)-3-amino-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₄S, 487,5; m/z encontrada, 488,0+. RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) (δ 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,17 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 4,39 (dddd, J = 6,6, 3,1, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 12,6, 6,9 Hz, 2H), 3,56 (ddd, J = 30,3, 12,5, 3,7 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,00 (s, 1H).

Exemplo 465: (R)-5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

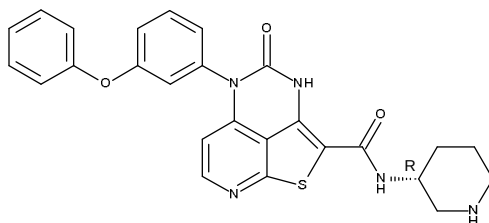


[002147] Etapa A:3-(5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato (R)-*terc*-butila A um frasco Biotage de 2 a 5 mL de micro-ondas com uma barra de agitação foram adicionados 3-benzilanilina (71,8 mg, 0,384 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (102 mg, 0,384 mmol), Pd(OAc)₂ (1,8 mg, 0,0080 mmol), DPEPhos (6,6 mg, 0,012 mmol) e Cs₂CO₃ (173 mg, 0,531 mmol). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (0,77 mL), evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi tratada com (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (0,49 M em dioxano, 0,79 mL, 0,39 mmol) com

uma seringa. O frasco foi vedado, evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (252 mg, 1,55 mmol) em uma porção sob ar, novamente vedada, evacuada e esguichada com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M e salmoura (2 x 8 mL) e K₂CO₃ 2 M (1 x 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido bege claro (122 mg, 54,5% de rendimento).

[002148] Etapa B: (R)-5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(3-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (119,8 mg, 0,205 mmol) em dioxano (1,0 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 2,55 mL, 10,1 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo (113,5 mg, 98,03% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,2; m/z encontrada, 484,2+. RMN 1H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,44 (d, J=6,06 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,58 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,16-7,33 (m, 7H), 6,32 (d, J=6,57 Hz, 1H), 4,24-4,33 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,54 (dd, J=4,04, 12,13 Hz, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H).

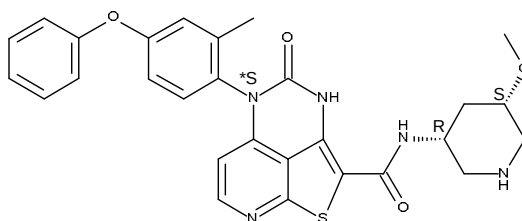
Exemplo 466: (R)-4-Oxo-5-(3-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002149] Etapa A:3-(4-Oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas Biotage de 2 a 5 mL com uma barra de agitação foram adicionados 3-fenoxianilina (82,8 mg, 0,447 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (117 mg, 0,443 mmol), Pd(OAc)₂ (2,1 mg, 0,0094 mmol), DPEPhos (7,3 mg, 0,014 mmol) e Cs₂CO₃ (201 mg, 0,617 mmol). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (0,89 mL), evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob argônio durante 30 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi tratada com (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (0,49 M em dioxano, 0,91 mL, 0,45 mmol) com uma seringa. O frasco foi vedado, evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C por 15 min. A reação foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (252 mg, 1,55 mmol) em uma porção sob ar, novamente vedada, evacuada e esguichada com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M e salmoura (2 x 8 mL) e K₂CO₃ 2 M (1 x 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido bege claro (168 mg, 64,7% de rendimento).

[002150] Etapa B: (R)-4-Oxo-5-(3-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de ((R)-*terc*-butila (168 mg, 0,287 mmol) em dioxano (1,4 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 3,60 mL, 14,3 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo (143,5 mg, 85,71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,2; m/z encontrada, 486,1+. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,47 (d, J=6,06 Hz, 1H), 7,61 (t, J=8,08 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8,08 Hz, 2H), 7,07-7,22 (m, 6H), 6,43 (d, J=6,57 Hz, 1H), 4,23-4,32 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,71-1,91 (m, 2H).

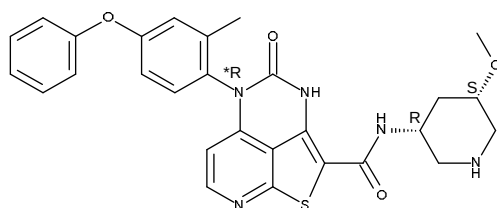
Exemplo 467: N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002151] Uma purificação quiral foi realizada em N-((3R,5S)-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 268, 868 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero ^{*}S; 4 mg, 0,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 529,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,34 (m, 3H), 7,21 -

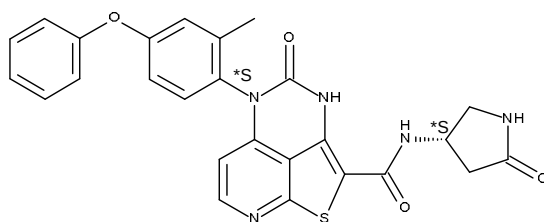
7,06 (m, 4H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 3,36 - 3,12 (m, 1H), 2,89 (dd, $J = 73,7, 13,7$ Hz, 2H), 2,21 - 2,03 (m, 4H), 1,92 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 1,25 (s, 3H).

Exemplo 468: *N*-((3*R*,5*S*)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



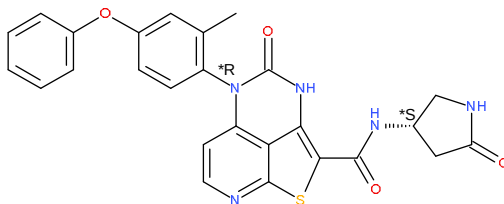
[002152] Uma purificação quiral foi realizada em *N*-((3*R*,5*S*)-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 268, 868 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 μ m 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero **R*; 4 mg, 0,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 529,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 6,90 (m, 8H), 6,00 (s, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 5H), 3,26 - 3,00 (m, 1H), 2,95 - 2,71 (m, 2H), 2,16 - 1,86 (m, 6H).

Exemplo 469: (**S*)-5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002153] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 202, 818 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de MeOH) e uma segunda purificação (30 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% CO₂, 30% EtOH) para produzir o composto do título (as o **S* atropisômero; 10 mg, 1,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₅O₄S, 499,5; *m/z* encontrada, 499,1⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 9,95 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 7,26 - 6,85 (m, 7H), 6,57 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,93 - 4,81 (m, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 1H), 3,43 (dd, *J* = 10,5, 2,6 Hz, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,57 (dd, *J* = 17,3, 3,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H).

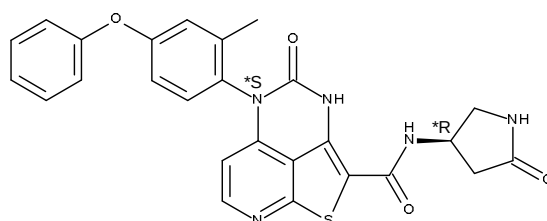
Exemplo 470: (**S*)-5-(**R*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002154] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 202, 818 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de MeOH) e uma segunda purificação (30 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de EtOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero **R*; 10 mg, 1,2% de

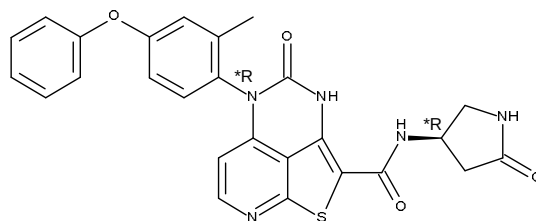
rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{21}N_5O_4S$, 499,5; m/z encontrada, 499,1 $^+$. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) (δ 10,07 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 7,24 - 6,89 (m, 7H), 6,71 (s, 1H), 5,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,94 - 2,68 (m, 1H), 2,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

Exemplo 471: (*R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



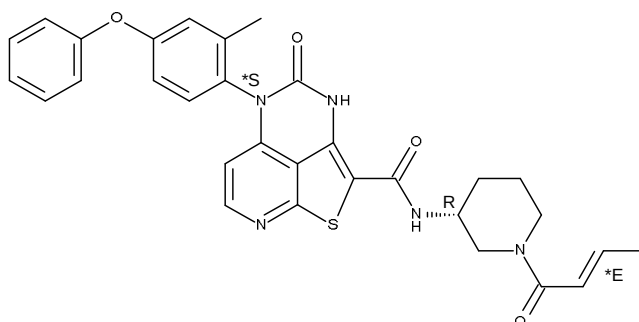
[002155] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 202, 818 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 μm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO_2 , 45% de MeOH) para produzir o composto do título (como o atropisômero *S; 16 mg, 2,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{21}N_5O_4S$, 499,5; m/z encontrada, 499,1 $^+$. RMN ^1H (600 MHz, Clorofórmio- d) (δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 6,85 (m, 7H), 6,61 - 6,46 (m, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,92 - 3,75 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 1H), 2,90 - 2,76 (m, 1H), 2,56 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

Exemplo 472: (*R)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002156] Uma purificação quiral foi realizada em 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 202, 818 mg) por 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 atropisômero **R*; 17 mg, 2,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₅O₄S, 499,5; *m/z* encontrada, 499,1⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 10,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 7,21 - 6,66 (m, 7H), 5,97 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 1H), 3,50 - 3,28 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,59 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 473: (*R*,**E*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

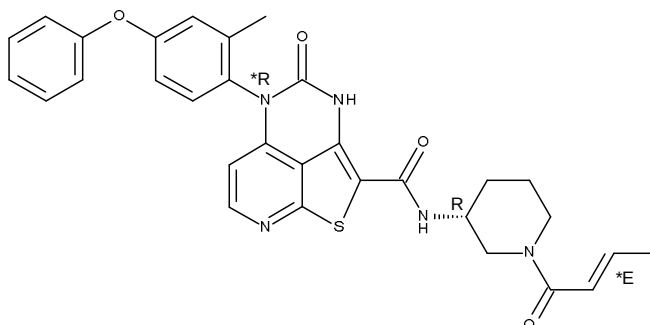


[002157] Etapa A: (*R*,*ZE*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado as no Exemplo 116 para produzir o composto do título.

[002158] Etapa B: (*R*,**E*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(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 (*R*,*ZE*)-*N*-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (930 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel:

55% de CO₂, 45% de MeOH) e uma segunda purificação (11 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvel: 40% de CO₂, 60% de MeOH) para produzir o composto do título (como o isômero *E e o atropisômero *S; 2 mg, 0,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; m/z encontrada, 567,2+. RMN 1H (600 MHz, Clorofórmio-d(δ 9,46 (s, 1H), 8,43 - 8,25 (m, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,53 - 5,98 (m, 3H), 4,38 - 3,23 (m, 2H), 2,13 (s, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Exemplo 474: (R,*E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

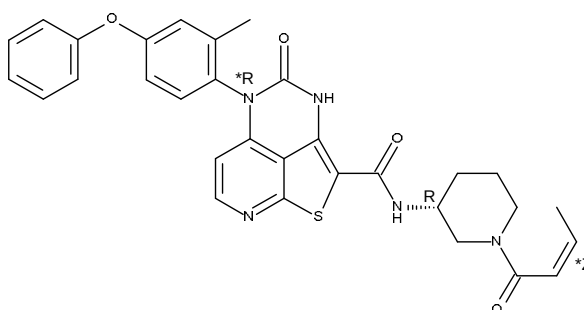


[002159] Etapa A: (R,ZE)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado as no Exemplo 116 para produzir o composto do título.

[002160] Etapa B: (R,*E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(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 (R,ZE)-N-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (930 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de

CO₂, 45% de MeOH) para produzir o composto do título (como o isômero *E e o atropisômero *R; 7 mg, 0,8% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₄S, 567,7; m/z encontrada, 567,2+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 5,46 (d, J = 7,3 Hz, 0H), 4,28 - 3,12 (m, 5H), 2,21 - 1,77 (m, 6H), 1,25 (s, 3H), 5,45 - 5,39 (m, 0H), 9,48 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 7,24 - 6,86 (m, 7H), 6,31 - 5,95 (m, 3H).

Exemplo 475: (R,*Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

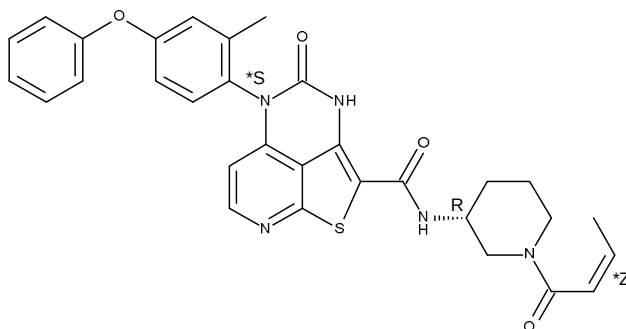


[002161] Etapa A:(R,ZE)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado as no Exemplo 116 para produzir o composto do título.

[002162] Etapa B:(R,*Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(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 (R,ZE)-N-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (930 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% de MeOH) e uma segunda purificação (11 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALPAK AD-H 5 µm 250 x 20 mm, Fase móvel:40% de CO₂, 60% de MeOH) para produzir o composto do título (como o isômero *Z e o atropisômero *R; 4 mg, 0,4% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para

$C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 567,2+. RMN ^1H (600 MHz, Cloro-fórmio- d) 9,46 (s, 1H), 8,44 - 8,31 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 6,87 (m, 6H), 6,32 - 5,38 (m, 4H), 4,22 - 3,15 (m, 5H), 2,22 - 1,55 (m, 8H), 1,44 - 0,99 (m, 2H).

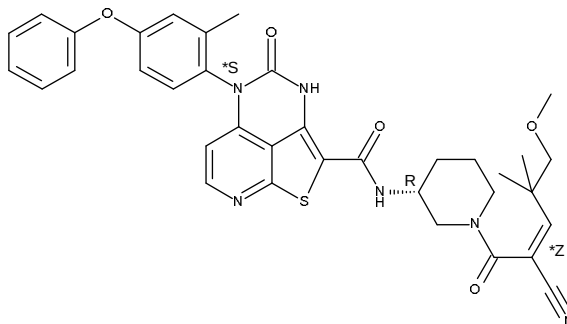
Exemplo 476: (*R*, **Z*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002163] Etapa A: (*R*, *ZE*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-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 as no Exemplo 116 para produzir o composto do título.

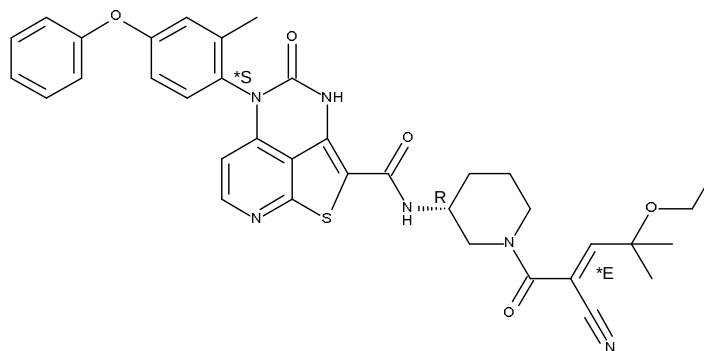
[002164] Etapa B: (*R*, **Z*)-*N*-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma purificação quiral foi realizada em (*R*, *ZE*)-*N*-(1-(but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (930 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 μ m 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO_2 , 45% de MeOH) para produzir o composto do título (como o isômero **Z* e o atropisômero **S*; 4 mg, 0,4% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_4S$, 567,7; m/z encontrada, 567,2+. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$) 9,47 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,22 - 6,84 (m, 7H), 6,43 - 6,23 (m, 1H), 6,10 - 5,79 (m, 1H), 4,52 - 3,22 (m, 6H), 2,22 - 1,65 (m, 6H), 1,45 - 0,93 (m, 4H).

Exemplo 477: (*R*,**Z*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



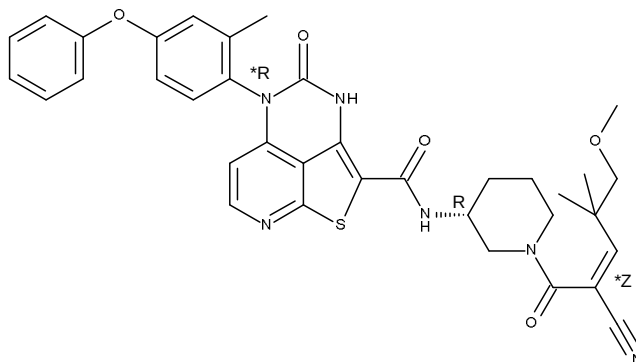
[002165] Uma purificação quiral foi realizada em (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 29; 1089 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% da mistura de MeOH/*i*PrOH, 50/50, v/v) e uma segunda purificação (55 mg da fração 3, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de *i*PrOH) para produzir o composto do título (como o isômero **Z* e o atropisômero **S*; 6 mg, 0,6% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; *m/z* encontrada, 664,3+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 9,48 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 5,3, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 6,92 (m, 6H), 6,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,54 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 1H), 4,08 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,30 (m, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 3H), 2,11 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 4H), 1,51 - 1,27 (m, 5H), 1,23 - 1,19 (m, 1H), 1,16 (dt, *J* = 19,0, 6,9 Hz, 3H).

Exemplo 478: (*R*,**E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



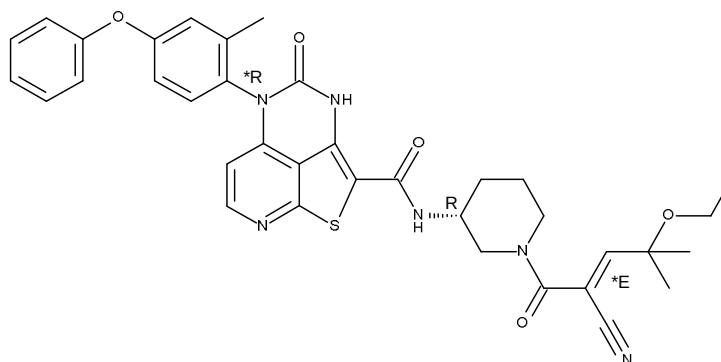
[002166] Uma purificação quiral foi realizada em (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 29; 1089 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% da mistura de MeOH/iPrOH, 50/50, v/v) e uma segunda purificação (55 mg da fração 3, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de iPrOH) para produzir o composto do título (como o isômero **E* e o atropisômero **S*; 25 mg, 2,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; m/z encontrada, 664,3+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 6,90 (m, 6H), 6,10 - 5,53 (m, 2H), 4,23 - 4,07 (m, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 1H), 3,69 - 3,30 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,10 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,63 (m, 4H), 1,57 - 1,39 (m, 4H), 1,28 - 1,24 (m, 4H).

Exemplo 479: (R,*Z)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



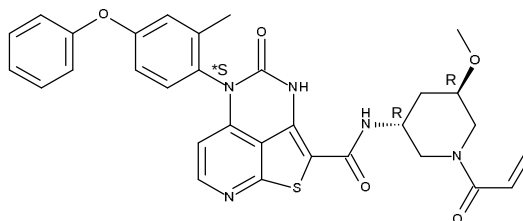
[002167] Uma purificação quiral foi realizada em (R,EZ)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 29; 1089 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% da mistura de MeOH/iPrOH, 50/50, v/v) e uma segunda purificação (56 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de iPrOH) para produzir o composto do título (como o isômero ^{*}Z e o atropisômero ^{*}R; 6 mg, 0,6% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; m/z encontrada, 664,3+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,23 - 6,91 (m, 6H), 6,60 - 6,47 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,79 - 5,53 (m, 1H), 4,32 - 3,30 (m, 5H), 2,21 - 1,54 (m, 10H), 1,42 - 1,34 (m, 5H), 1,21 - 1,07 (m, 3H).

Exemplo 480: (*R*, **E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



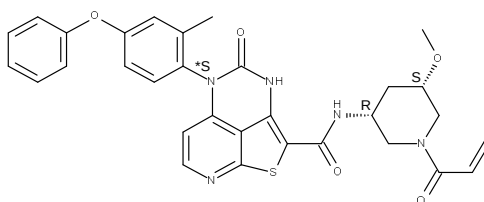
[002168] Uma purificação quiral foi realizada em (*R,EZ*)-*N*-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 29; 1089 mg) por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OD-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 55% de CO₂, 45% da mistura de MeOH/iPrOH, 50/50, v/v) e uma segunda purificação (56 mg da fração 2, primeira purificação) foi realizada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 75% CO₂, 25% iPrOH) para produzir o composto do título (como o isômero **E* e o atropisômero **R*; 26 mg, 2,4% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; m/z encontrada, 664,3+. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) (δ 9,44 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 6,87 (m, 7H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,39 - 3,08 (m, 5H), 2,23 - 1,57 (m, 8H), 1,55 - 1,05 (m, 10H).

Exemplo 481: *N*-((3*R*,5*R*)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



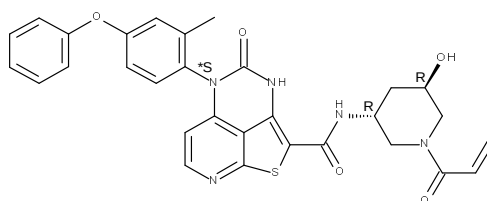
[002169] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-I no Exemplo 1, e usando ácido 5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 6) no lugar 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 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}N_5O_5S$, 583,7; m/z encontrada, 584,5 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-6,91 (m, 4H), 6,85-6,69 (m, 1H), 6,22-6,13 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,72-3,56 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 3H), 3,26-2,65 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,97-1,69 (m, 1H).

Exemplo 482: *N*-((3*R*,5*S*)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002170] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-I no Exemplo 1, e usando ácido 5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) e (3R,5S)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 29) no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅S, 583,7; m/z encontrada, 584,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,39-8,29 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,85-6,60 (m, 1H), 6,17-6,05 (m, 2H), 5,79-5,60 (m, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 3H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,02-1,96 (m, 1H).

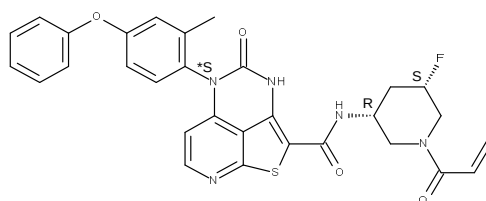
Exemplo 483: N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002171] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-I no Exemplo 1, e usando ácido 5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) e (3R,5R)-3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 4) no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,5⁺.

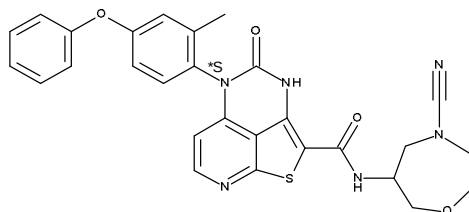
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,85-6,68 (m, 1H), 6,26-6,12 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,16-4,02 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 0,5H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 0,5H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,84 (m, 2H).

Exemplo 484: *N*-((3*R*,5*S*)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002172] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-I no Exemplo 1, e usando 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 16) e (3*R*,5*S*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 3) no lugar 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 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$, 571,6; m/z encontrada, 572,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,87-6,63 (m, 1H), 6,88 – 6,63 (m, 1H), 6,27-6,14 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,81-5,66 (m, 1H), 5,08 – 4,85 (m, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,35-4,16 (m, 2H), 3,15 – 2,64 (m, 2H), 2,43 – 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04 – 1,76 (m, 1H).

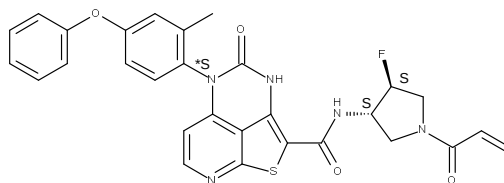
Exemplo 485: N-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



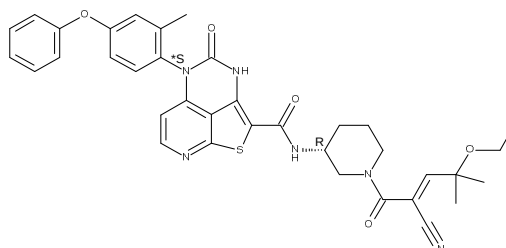
[002173] Etapa A:5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1,4-oxazepan-6-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) no Exemplo 1, e usando 6-amino-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G, para produzir o composto do título (148 mg).

[002174] Etapa B:N-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma mistura de 5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1,4-oxazepan-6-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (123 mg, 0,239 mmol), trietilamina (49 mg, 0,48 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado BrCN (31 mg, 0,29 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, e então por CCF preparativa para produzir o composto do título (101 mg, 99,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z encontrada, 541,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,22 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,17-8,10 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,98-5,94 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 3H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 486: *N*-((3*S*,4*S*)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002175] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **S*) no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*S*)-3-amino-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄FN₅O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,71-6,55 (m, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,81-5,75 (m, 1H), 5,36-5,15 (m, 1H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,09-3,75 (m, 4H), 2,13-2,09 (m, 3H).
Exemplo 487: (*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

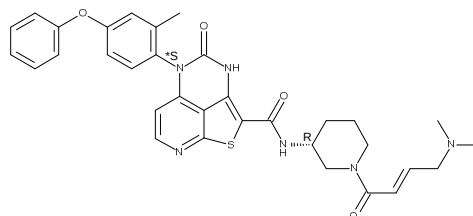


[002176] Etapa A: (*R*)-*N*-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-

metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 300 mg, 0,601 mmol), ácido 2-cianoacético (102 mg, 1,20 mmol), HATU (297 mg, 0,780 mmol) e di-isopropiletilamina (155 mg, 1,20 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (225 mg, 66,2% de rendimento).

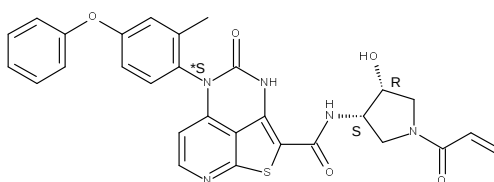
[002177] Etapa B: (*R,E*)-*N*-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (70 mg, 0,12 mmol), 2-etóxi-2-metil-propanal (43 mg, 0,37 mmol), piperidina (0,3 mL), e etanol (10 mL) foi adicionada a um frasco e agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (77 mg, 92% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; m/z encontrada, 665,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,26 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 4,48-3,81 (m, 3H), 3,59-3,34 (m, 3H), 3,24-2,86 (m, 1H), 2,15-1,99 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 6H), 1,25-1,11 (m, 3H).

Exemplo 488: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002178] Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 90 mg, 0,18 mmol), ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (46 mg, 0,36 mmol), HATU (89 mg, 0,23 mmol) e di-isopropiletilamina (46 mg, 0,36 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (75 mg, 63% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₃₄N₆O₄S, 610,7; m/z encontrada, 611,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,44 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,76-6,62 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 4,38-3,85 (m, 3H), 3,77-3,63 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 6H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 1H), 1,65-1,48 (m, 1H).

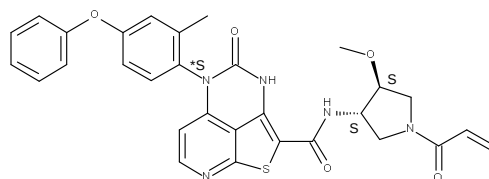
Exemplo 489: N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002179] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

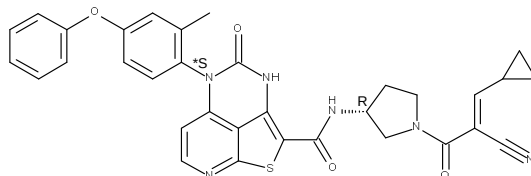
Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) no Exemplo 1, e usando (3S,4R)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 24) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅S, 555,6; m/z encontrada, 556,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,67-6,50 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,66-4,39 (m, 2H), 4,07-3,50 (m, 4H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 490: N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



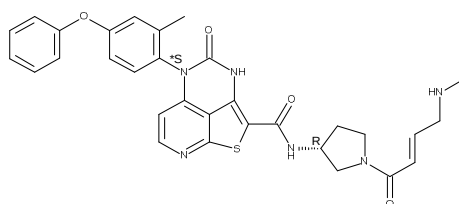
[002180] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) no Exemplo 1, e usando (3S,4S)-3-amino-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 3H), 7,08-6,98(m, 1H), 6,76-6,57 (m, 1H), 6,39-6,28 (m, 1H), 6,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,86-5,76 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,13-3,93 (m, 2H), 3,92-3,66 (m, 3H), 3,57-3,50 (m, 3H), 2,17 (s, 3H).

Exemplo 491: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)pirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002181] A uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36, 80 mg, 0,15 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropil-prop-2-enoico (Intermediário 17) (32 mg, 0,23 mmol), HATU (70 mg, 0,18 mmol) e trietilamina (0,085 mL, 0,61 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada usando cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (40 mg, 43% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₂₈N₆O₄S, 604,7; m/z encontrada, 605,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD(δ 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,74-6,65 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 2H).

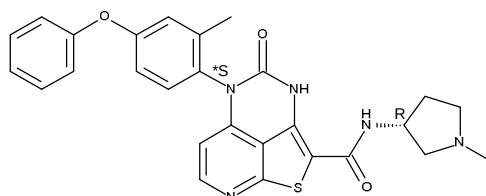
Exemplo 492: (R,E)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002182] Etapa A: Metil(4-(3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila. Uma solução de (*R*)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36, 90 mg, 0,19 mmol), ácido (*E*)-4-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]but-2-enoico (Intermediário 10, 80 mg, 0,37 mmol), HATU (91 mg, 0,24 mmol) e di-isopropiletilamina (72 mg, 0,56 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título as sólido branco (98 mg, 79% de rendimento).

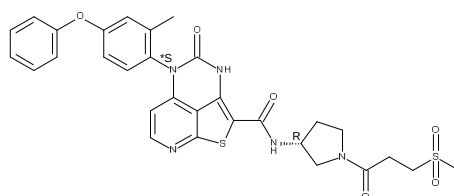
[002183] Etapa B: (*R,E*)-5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Os reagentes metil(4-(3-(5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila (98 mg, 0,14 mmol), HCl concentrado (5 mL) e MeOH (5 mL) foram adicionados a um frasco e agitados à temperatura ambiente por 1h. A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (64 mg, 71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄S, 582,7; m/z encontrada, 583,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,81-6,60 (m, 2H), 6,10-6,05 (m, 1H), 4,15-3,46 (m, 7H), 2,72-2,65 (m, 3H), 2,40-2,21 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 4H).

Exemplo 493: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002184] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando (3R)-1-metilpirrolidin-3-amina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,49 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,6-2,46 (m, 1H), 2,29- 2,17 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).

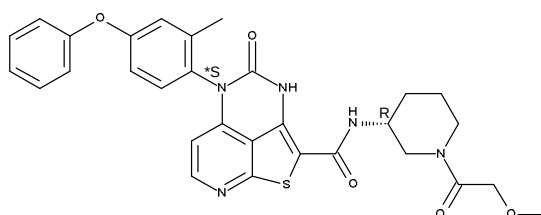
Exemplo 494: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002185] Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36, 100 mg, 0,19 mmol), ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (29 mg, 0,19 mmol), HATU (146 mg, 0,384 mmol) e trietilamina (97 mg,

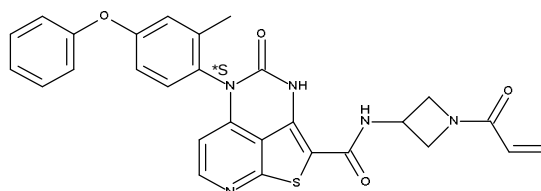
0,96 mmol) em DMF 3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (62 mg, 99% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_6S_2$, 619,7; m/z encontrada, 620,3+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 4,55-4,35 (m, 1H), 3,85-3,30 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,24-2,06 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,03-1,89 (m, 1H).

Exemplo 495: (R)-N-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



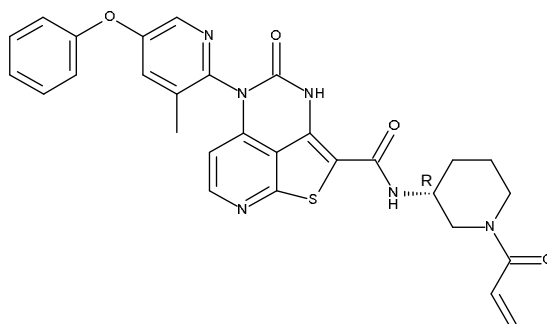
[002186] A uma solução de (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98, 80 mg, 0,15 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados ácido 2-metoxiacético (20 mg, 0,22 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol) e trietilamina (0,083 mL, 0,60 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (67 mg, 98% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_5S$, 571,6; m/z encontrada, 572,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35-8,27 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,05 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 2H).

Exemplo 496: *N*-(1-Acrilolazetidín-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



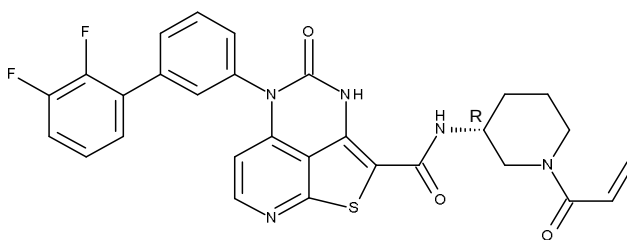
[002187] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **S*) no Exemplo 1, e usando 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₃N₅O₄S, 525,6; *m/z* encontrada, 526,7⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,51- 8,22 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,18-7,07 (m, 3H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,43-6,28 (m, 1H), 6,22-6,07 (m, 1H), 6,02-5,90 (m, 1H), 5,74-5,64 (m, 1H), 4,84-4,69 (m, 1H), 4,62-4,49 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 4,08-3,91 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 3H).

Exemplo 497: (*R*)-*N*-(1-Acrilolpiperidín-3-il)-5-(3-metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002188] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (*R*)-5-(3-metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 595) no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; *m/z* encontrada, 555,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD)(δ 8,37 – 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,25 – 6,17 (m, 1H), 6,12 – 6,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 4,59 – 4,25 (m, 1H), 4,23 – 3,92 (m, 2H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 3,01 – 2,82 (m, 1H), 2,26 – 2,18 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 1H).

Exemplo 498: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002189] Etapa A: Ácido 5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, e usando 3-bromoanilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, para produzir o composto do título.

[002190] Etapa B: 3-(5-(3-Bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. A uma suspensão agitada de ácido 5-(3-bromofenil)-4-

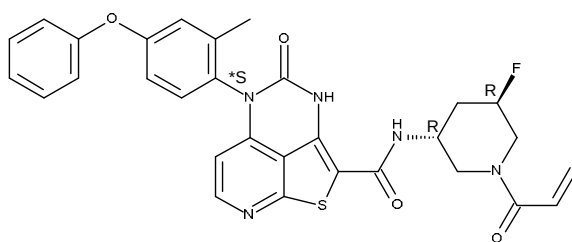
oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (3,5 g, 9,0 mmol) em DMF (15 mL) foram adicionados (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (3,6 g, 18 mmol), HATU (5,1 g, 13 mmol) e di-isopropiletilamina (2,3 g, 18 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na₂SO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (3,0 g, 58% de rendimento).

[002191] Etapa C:3-(5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. Uma mistura de 3-(5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (180 mg, 0,314 mmol), ácido (2,3-difluorofenil)borônico (75 mg, 0,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂•C₂Cl₂ (25 mg, 0,031 mmol), e Na₂CO₃ (85 mg, 0,80 mmol) em dioxano (7 mL) e H₂O (1 mL) foi espargida com N₂ e agitada a 120°C por 4 h. A reação foi resfriada e a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (150 mg, 79% de rendimento).

[002192] ETAPA D:(*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-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 maneira análoga ao Método 1, etapa I, no Exemplo 1, usando (*R*)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 706) no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida para produzir o composto do título (54 mg, 44% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₃F₂N₅O₃S, 559,6; m/z encontrada, 560,4⁺. RMN ¹H (400 MHz,

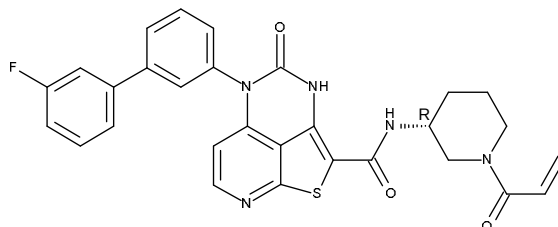
DMSO-*d*₆ (δ 10,14 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,15-7,94 (m, 1H), 7,81-7,64 (m, 3H), 7,57-7,22 (m, 4H), 6,89-6,63 (m, 1H), 6,15-5,95 (m, 2H), 5,69-5,56 (m, 1H), 4,55-4,11 (m, 1H), 4,09-3,88 (m, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,15-2,92 (m, 1H), 2,82-2,57 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,82-1,53 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 1H)).

Exemplo 499: *N*-((3*R*,5*R*)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



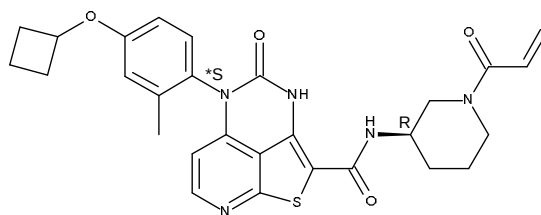
[002193] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-I no Exemplo 1, e usando ácido 5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 16) no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₆FN₅O₄S, 571,6; m/z encontrada, 572,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆ = 2:1(δ 8,42-8,37 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,92-6,71 (m, 1H), 6,31-6,17 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,87-5,72 (m, 1H), 4,98-4,62 (m, 1H), 4,27-4,10 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,81-3,49 (m, 2H), 2,51-2,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H).

Exemplo 500: (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002194] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 498, etapas A-E, e usando ácido (3-fluorofenil)borônico no lugar de ácido (2,3-difluorofenil)borônico na etapa C, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}FN_5O_3S$, 541,6; m/z encontrada, 542,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,15 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,13-7,98 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,73-7,62 (m, 1H), 7,61-7,38 (m, 4H), 7,25-7,14 (m, 1H), 6,86-6,64 (m, 1H), 6,16-5,98 (m, 2H), 5,69-5,60 (m, 1H), 4,58-4,11 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,16-2,89 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,81-1,56 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 1H).

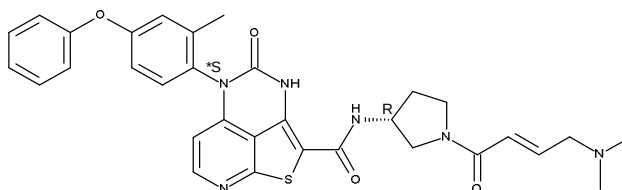
Exemplo 501: (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002195] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (R)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 605) ao invés de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-

3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, seguido do método de resolução quiral A, para obter o atropisômero S*. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₉N₅O₄S, 531,6; m/z encontrada, 532,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, mistura 1,3:1 de rotâmeros (δ 8,30 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 6,75 - 6,87 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,67 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,75 (quin, J = 7,07 Hz, 1H), 4,48 - 4,58 (m, 0,5H), 4,26 - 4,35 (m, 0,5H), 4,14 - 4,22 (m, 0,5H), 3,88 - 4,07 (m, 1,5H), 3,10 - 3,23 (m, 1H), 2,82 - 2,98 (m, 1H), 2,44 - 2,56 (m, 2H), 2,01 - 2,22 (m, 6H), 1,82 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,82 (m, 2H), 1,50 - 1,66 (m, 1H).

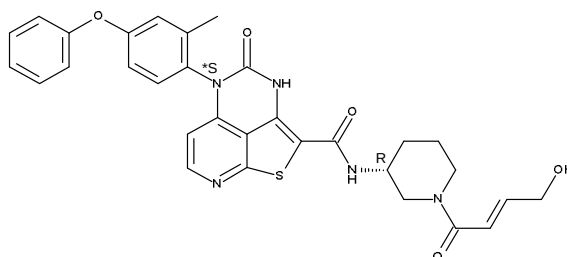
Exemplo 502: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002196] O composto do título foi preparado por tratamento de uma solução de (R)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36) (80 mg, 0,15 mmol) em DMF (3 mL) com ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (30 mg, 0,23 mmol), HATU (70 mg, 0,18 mmol) e trietilamina (0,085 mL, 0,61 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (77 mg, 95% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; m/z encontrada, 597,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,29-8,36 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,60-6,49 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,02-3,81 (m,

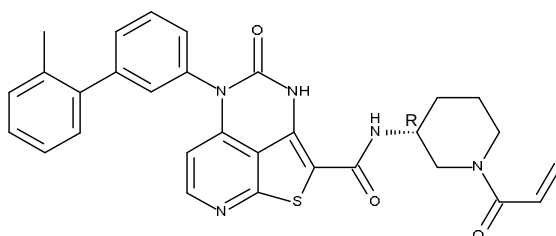
1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 4H).

Exemplo 503: (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002197] Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (85 mg, 0,17 mmol), ácido (E)-4-hidroxibut-2-enoico (Intermediário 13) (35 mg, 0,34 mmol), HATU (84 mg, 0,22 mmol), e diisopropiletilamina (66 mg, 0,51 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Em seguida a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título com um sólido branco (56 mg, 56% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉N₅O₅S, 583,7; m/z encontrada, 584,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,29 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,69-6,61 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,35-3,83 (m, 5H), 3,27-3,09 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 4H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,66-1,49 (m, 1H).

Exemplo 504: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



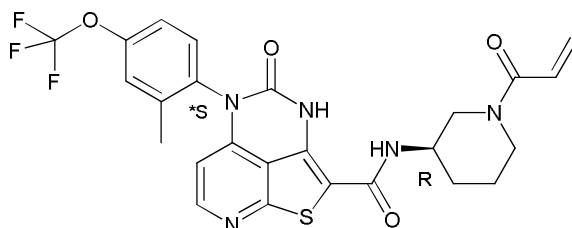
[002198] Etapa A:3-(5-(3-Bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma mistura do composto ácido 5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 57) (1,5 g, 3,8 mmols), (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,77 g, 3,8 mmols), trietilamina (0,78 g, 7,7 mmols) e HATU (1,5 g, 3,8 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Água foi adicionada e o precipitado foi removido por filtração para produzir o composto do título como um sólido amarelo pálido (1,6 g, 73% de rendimento).

[002199] Etapa B:(R)-5-(2'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma mistura de 3-(5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (400 mg, 0,70 mmol), ácido o-tolilborônico (105 mg, 0,770 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,035 mmol), e Na₂CO₃ (148 mg, 1,40 mmol) em dioxano (10 mL) e H₂O (1,0 mL) foi agitada a 110°C por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash. O sólido foi dissolvido em MeOH (4 mL) e HCl (4 mL), e a mistura resultante foi aquecida a 50°C e agitada durante 30 min. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (320 mg, 95% de rendimento).

[002200] Etapa C: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-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 maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir 80 mg, 48% de rendimento. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_3S$, 537,6; m/z encontrada, 538,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 4H), 6,782-6,70 (m, 1H), 6,24 -6,11 (m, 2H), 5,76-5,61 (m, 1H), 4,55-4,25 (m, 1H), 4,22-3,96 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H).

Exemplo 505: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida:



[002201] Etapa A: 2-Cloro-4-((2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)amino)nicotinonitrila. A um frasco de micro-ondas de 10 a 20 mL foram adicionados, em sequência, 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (300,1 mg, 1,135 mmol), 2-metil-4-(trifluorometóxi)anilina (216,9 mg, 1,135 mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,1 mg, 0,023 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (18,3 mg, 0,0340 mmol) e Cs_2CO_3 (518 mg, 1,59 mmol). O frasco foi vedado, evacuado e reabastecido com argônio três vezes, e então dioxano (2,2 mL) foi adicionado. O frasco foi descarregado e reabastecido com argônio uma vez. A suspensão foi aquecida por 5 minutos em um banho de óleo a 50°C com uma agulha de entrada de argônio, em seguida a agulha de entrada foi removida e o frasco vedado foi aquecido por 30 minutos em um banho de óleo a 150°C. O produto cru foi usado diretamente na reação seguinte.

[002202] Etapa B: (3R)-3-[(2-Sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato *terc*-butila. Em um frasco de micro-ondas de 10 a 20 mL foi colocado (R)-1-Boc-3-aminopiperidina (5,02 g, 25,0 mmol). O frasco foi vedado, esvaziado e reabastecido com argônio três vezes. 2-Mercaptoacetato de metila (6,72 mL, 75,1 mmol) foi adicionado com uma seringa em uma porção e o frasco foi aquecido em um banho de óleo a 150°C. Após uma hora 35 minutos, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (5,54 g, 80,6% de rendimento).

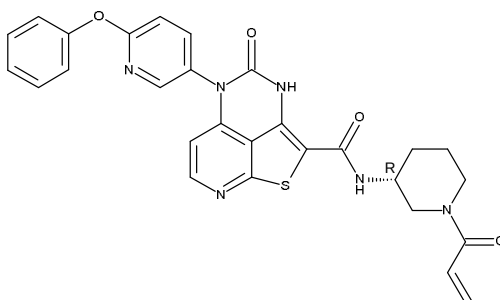
[002203] Etapa C: 3-(3-Amino-4-((2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. A um tubo vedado contendo 2-cloro-4-((2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)amino)nicotinonitrila (372 mg, 1,14 mmol) foi adicionada uma solução 0,5 M de (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila em dioxano. A suspensão foi aquecida no tubo vedado em um banho de óleo a 150°C durante 15 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e a mistura reacional foi usada diretamente na reação seguinte.

[002204] ETAPA D: 3-(5-(2-Metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. Ao 3-(3-amino-4-((2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila em dioxano foi adicionado CDI (0,745 g, 4,60 mmols). O tubo reacional foi vedado e o frasco foi evacuado e reabastecido com argônio duas vezes. A mistura foi aquecida por 5 minutos em um banho de óleo a 50°C com uma agulha de entrada de argônio, a qual foi em seguida removida, e a mistura foi aquecida a 150°C por 10 minutos. A composição foi resfriada até a temperatura ambiente. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de HCl 1 M (50 mL), seguido de solução aquosa de NaCl

saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido castanho (452,4 mg, 67,37% de rendimento).

[002205] ETAPA E: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Método 1, etapa I, no Exemplo 1, e usando (R)-5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 413) no lugar de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O produto resultante foi purificado usando SFC quiral (fase estacionária: Whelk O1 (S,S) 5 µm 250 x 21,1 mm, fase móvel: 60% de CO₂, 40% de MeOH) para produzir o atropisômero ^{*}S. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂F₃N₅O₄S, 545,5; m/z encontrada, 545,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,34 (br, s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 8,06 - 8,24 (m, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 6,70 - 6,89 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 17,18 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 4,42 - 4,55 (m, 0,5H), 4,17 - 4,28 (m, 0,5H), 3,94 - 4,12 (m, 1H), 3,71 - 3,86 (m, 1H), 2,92 - 3,14 (m, 1H), 2,60 - 2,82 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,89 - 2,02 (m, 1H), 1,56 - 1,85 (m, 2H), 1,33 - 1,53 (m, 1H).

Exemplo 506: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

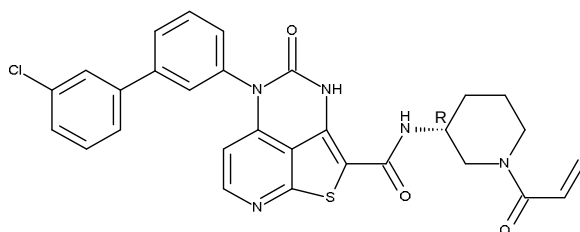


[002206] Etapa A: 3-(4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas Biotage de 2 a 5 mL contendo uma barra de agitação foram adicionados 6-fenoxipiridin-3-amina (182 mg, 0,0980 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (256 mg, 0,971 mmol), Pd(OAc)₂ (4,7 mg, 0,021 mmol), DPEPhos (15,6 mg, 0,029 mmol) e Cs₂CO₃ (446 mg, 1,37 mmol). O frasco foi vedado, tratado com dioxano (1,95 mL), evacuado e esguichado com argônio 4X, e agitado a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (2,0 mL, 0,49 M, 0,98 mmol) com uma seringa, esvaziado e reabastecido com argônio 4X, e agitado a 150°C por 15 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (628 mg, 3,87 mmol) em uma porção, novamente vedada e evacuada e esguichada com argônio 4X, e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi, em seguida, diluída com EtOAc (10 mL) e lavada com ácido cítrico 0,5 M/solução de salmoura (2 X 8 mL) e K₂CO₃ 2 M (1 X 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em DCM (5 mL) e purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma espuma laranja-amarela (328 mg, 57,7% de rendimento).

[002207] Etapa B: (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (324 mg, 0,551 mmol) foi dissolvida em 9:1:0,05 MeOH/C₃CN/TFA (1 mL) e purificada por HPLC C18 para produzir o composto do título como um pó amarelo claro (302 mg, 94,3% de rendimento).

[002208] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I, no Exemplo 1, para produzir o composto do título (80 mg, 36% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 1H), 6,25 – 6,13 (m, 2H), 5,72 (dd, $J = 23,1, 10,7$ Hz, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 0,5H), 4,32 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,5H), 4,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 0,5H), 4,02 – 3,86 (m, 1,5H), 3,15 (q, $J = 10,6, 10,1$ Hz, 1H), 2,87 (q, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,06 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,63 – 1,50 (m, 1H).

Exemplo 507: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002209] Etapa A: 3-(5-(3'-Cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma solução de 3-(5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (Exemplo 504, etapa A) (170 mg, 0,30 mmol) ácido (3-clorofenil)borônico (70 mg, 0,45 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot C_2Cl_2$ (25 mg, 0,031 mmol), e Na_2CO_3 80 mg, (0,76 mmol) em dioxano (7 mL) e H_2O (1 mL) foi espargida com N_2 e agitada a 120°C por 4 h. A mistura reacional foi resfri-

ada e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (140 mg, 78% de rendimento).

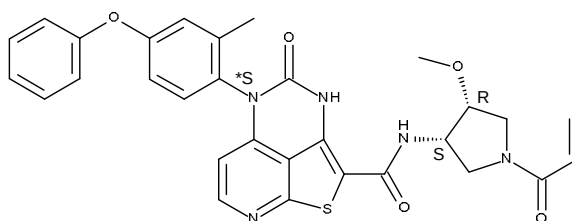
[002210] Etapa B: (R)-5-(3'-Cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de 3-(5-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (140 mg, 0,232 mmol) e HCl concentrado (2 mL) e MeOH (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (130 mg, 87% de rendimento).

[002211] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

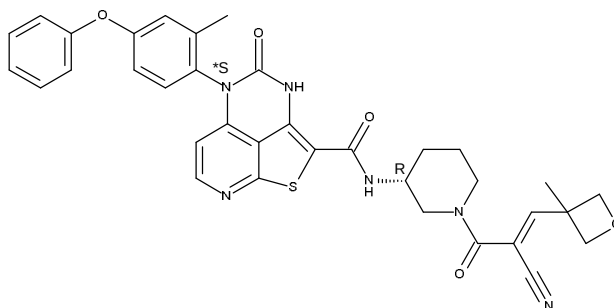
O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir 43 mg (24% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}ClN_5O_3S$, 558,1; m/z encontrada, 558,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,15 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15-8,00 (m, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,55-7,37 (m, 3H), 6,88-6,62 (m, 1H), 6,14-5,95 (m, 2H), 5,69-5,58 (m, 1H), 4,49-4,10 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,15-2,90 (m, 1H), 2,84-2,60 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,82-1,55 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 1H).

Exemplo 508: N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002212] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A para obter o atropisômero *S após a etapa F) no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,58-6,46 (m, 1H), 6,24-6,11 (m, 1H), 6,02-5,91 (m, 1H), 5,69-5,61 (m, 1H), 4,70-4,56 (m, 1H), 4,05-3,72 (m, 3H), 3,70-3,54 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 3H), 2,04 (s, 3H).

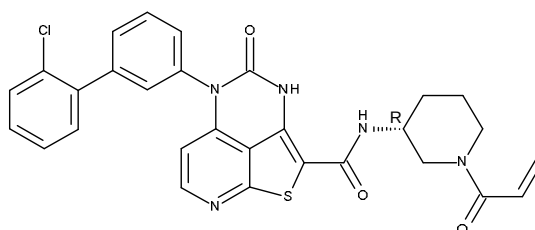
Exemplo 509: (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002213] Etapa A: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (300 mg, 0,601 mmol), ácido 2-cianoacético (102 mg, 1,20 mmol), HATU (297 mg, 0,780 mmol), e di-isopropiletilamina (155 mg, 1,20 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (225 mg, 66,2% de rendimento).

[002214] Etapa B: (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acriloil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (85 mg, 0,15 mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldeído (45 mg, 0,45 mmol), piperidina (0,3 mL), AcOH (0,1 mL), dioxano (5 mL), e peneiras moleculares de 4A (0,3 g) foi agitada a 100°C por uma hora sob N₂. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (91 mg, 93% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₅S, 648,7; m/z encontrada, 649,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33-8,28 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11-7,00 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,65-4,19 (m, 4H), 4,06-3,59 (m, 3H), 3,57-3,32 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 4H), 1,99-1,77 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 4H).

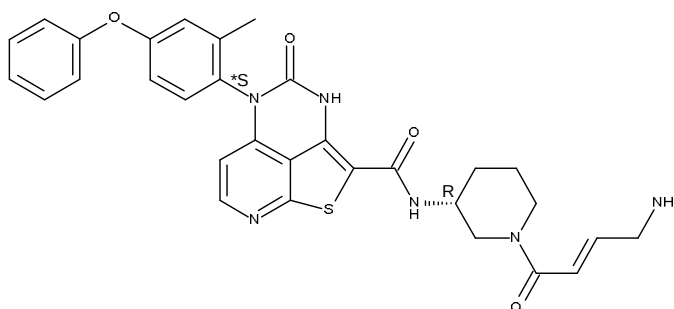
Exemplo 510: (R)-N-(1-Acrloilpiperidin-3-il)-5-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002215] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 498, etapas A a E, e usando 2-(2-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano no lugar do ácido (2,3-difluorofenil)borônico na etapa C. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄ClN₅O₃S, 558,1; m/z encontrada, 558,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 8,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,24-8,08 (m, 1H), 7,73-7,61 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 5H), 6,88-6,62 (m, 1H), 6,13-5,99

(m, 2H), 5,70-5,58 (m, 1H), 4,53-4,06 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 1H), 2,87-2,59 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,81-1,52 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 1H).

Exemplo 511: (R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

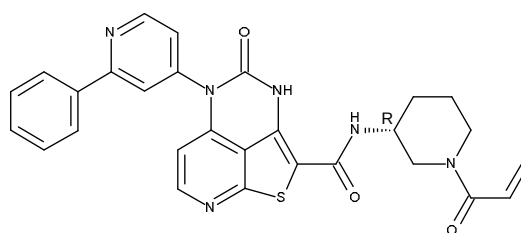


[002216] Etapa A:(4-(3-(5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila. Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (90 mg, 0,18 mmol), ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonilamino)but-2-enoico (Intermediário 12) (72 mg, 0,36 mmol), HATU (89 mg, 0,23 mmol) e di-isopropiletilamina (70 mg, 0,54 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (101 mg, 82% de rendimento).

[002217] Etapa B:(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila (101 mg, 0,148 mmol), HCl concentrado (5 mL) e MeOH (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada

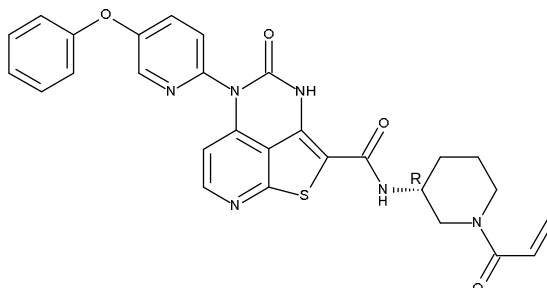
até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (67 mg, 95% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{30}N_6O_4S$, 582,7; m/z encontrada, 583,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,36 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,75-6,57 (m, 2H), 5,98-5,93 (m, 1H), 4,15-3,77 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 1H), 2,85-2,63 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,74-1,59 (m, 1H), 1,54-1,39 (m, 1H).

Exemplo 512: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



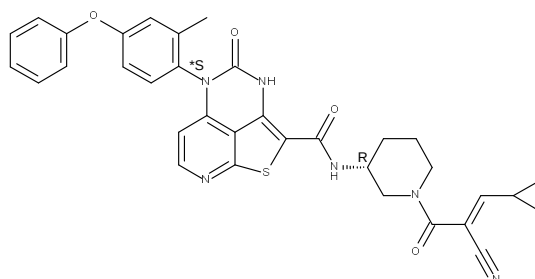
[002218] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,27 (s, 1H), 8,92-8,83 (m, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,18-8,04 (m, 4H), 7,53-7,42 (m, 4H), 6,84-6,66 (m, 1H), 6,26-6,15 (m, 1H), 6,12-6,01 (m, 1H), 5,70-5,59 (m, 1H), 4,50-4,09 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,16-2,92 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,72-1,55 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 1H).

Exemplo 513: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



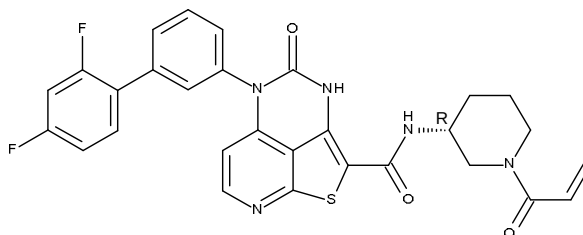
[002219] Um frasco de fundo redondo contendo uma solução de ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 60, 60,0 g, 148 mmols) em DMF (500 mL) foi tratado com HATU (73,9 g, 193 mmols) e TEA (59,9 g, 593 mmols). A mistura foi agitada durante 30 minutos até que todos os sólidos estivessem dissolvidos. 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) (35,0 g, 233 mmols) foi adicionado como uma suspensão em DMF (200 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi tratada com água (600 mL), o precipitado resultante foi coletado por filtração, seco sob vácuo e, em seguida, purificado (FCC, SiO₂, MeOH/EtOAc/DCM=1/13/26) para produzir o composto do título (40,0 g, 50%) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,16; m/z encontrada, 541,0+. RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 10,24 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 8,47 – 8,41 (m, 1H), 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 – 8,01 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 3H), 6,85 – 6,73 (m, 1H), 6,22 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,72 – 5,63 (m, 1H), 4,52 – 4,17 (m, 1H), 4,11 – 3,94 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 3,17 – 2,95 (m, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,59 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).

Exemplo 514: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002220] Uma solução de (100 mg, 0,2 mmol), ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropil-prop-2-enoico (Intermediário 17) (55 mg, 0,40 mmol), HATU (99 mg, 0,26 mmol) e di-isopropiletilamina (77 mg, 0,60 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (63 mg, 98% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀N₆O₄S, 618,7; m/z encontrada, 619,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 3,99-3,80 (m, 3H), 3,12-2,87 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 2H), 0,98-0,87 (m, 1H), 0,87-0,75 (m, 1H).

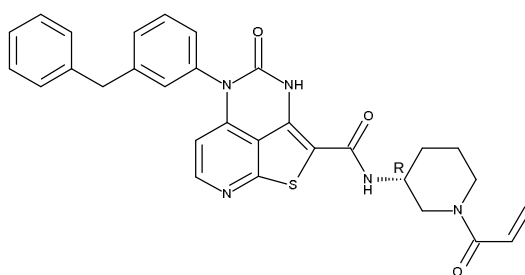
Exemplo 515: (R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002221] O composto do título foi preparado usando os procedimentos

encontrados no Exemplo 498, etapas A-E, e usando ácido (2,4-difluorofenil)borônico no lugar do ácido (2,3-difluorofenil)borônico na etapa C, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{23}F_2N_5O_3S$, 559,6; m/z encontrada, 560,6 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,13 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,14-7,98 (m, 1H), 7,76-7,57 (m, 4H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,4-7,30 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 1H), 6,87-6,62 (m, 1H), 6,19-6,01 (m, 2H), 5,68 -5,55 (m, 1H), 4,56-4,10 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,18-2,88 (m, 1H), 2,83-2,57 (m, 1H), 2,01-1,83 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 2H), 1,48-1,29 (m, 1H).

Exemplo 516: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



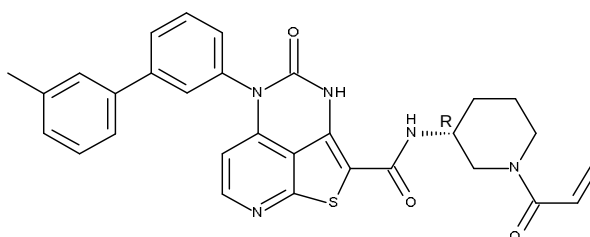
[002222] Etapa A:3-(5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. O composto do título foi preparado usando o procedimento encontrado no Exemplo 506, etapa A, e usando 3-benzilanilina no lugar de 6-fenoxipiridin-3-amina para produzir o composto do título (122 mg).

[002223] Etapa B:(R)-5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(3-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (119,8 mg, 0,205 mmol) em dioxano (1,0 mL) foi tratada com HCl (4 M em

dioxano, 2,55 mL) em uma porção à temperatura ambiente, e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um pó amarelo-bege (114 mg, 98,0% de rendimento).

[002224] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I, no Exemplo 1. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_3S$, 537,6; m/z encontrada, 538,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , mistura 1,2:1 de rotâmeros) (δ 10,17 (br, s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,05 - 8,16 (m, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 6H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 6,73 - 6,88 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 16,17$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 12,13$ Hz, 1H), 4,41 - 4,55 (m, 0,5H), 4,15 - 4,29 (m, 0,5H), 3,95 - 4,13 (m, 3H), 3,72 - 3,88 (m, 1H), 2,91 - 3,17 (m, 1H), 2,59 - 2,83 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 1,74 - 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,74 (m, 1H), 1,34 - 1,53 (m, 1H).

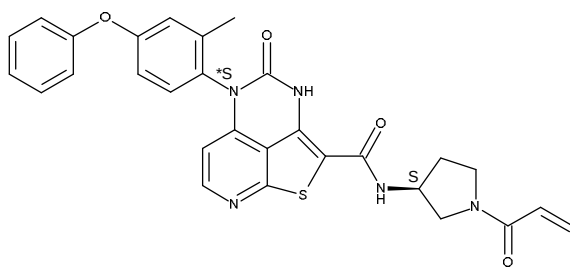
Exemplo 517: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002225] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 498, etapas A-E, e usando ácido *m*-tolilborônico no lugar do ácido (2,3-difluorofenil)borônico na etapa C. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_3S$, 537,6; m/z encontrada, 538,4 +. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,50 - 7,35 (m, 3H), 7,34-7,26 (m, 1H),

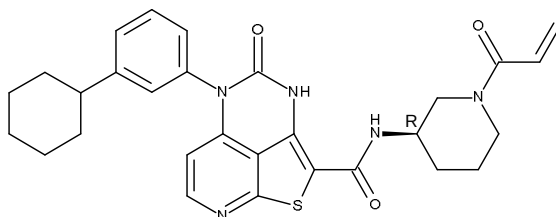
7,19-7,13 (m, 1H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,24- 6,11 (m, 2H), 5,76-5,64 m, 1H), 4,34-4,23(m, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H).

Exemplo 518: (S)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002226] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, para obter o atropisômero ^{*}S após a etapa F) no Exemplo 1, e usando (3S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₄S, 539,6; m/z encontrada, 540,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD(δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,62-6,46 (m, 1H), 6,20-6,12 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 3,93-3,39 (m, 4H), 2,26-1,93 (m, 5H).

Exemplo 519: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002227] Etapa A:3-Ciclo-hexilanilina. Uma solução de 1-bromo-3-nitro-

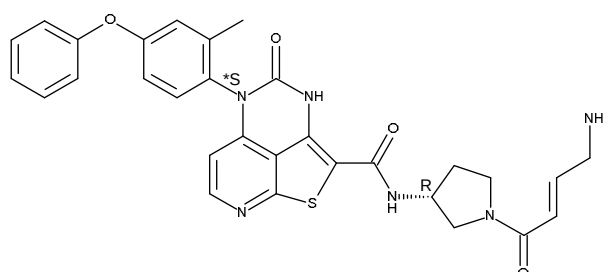
benzeno (2,50 g, 12,4 mmols), ácido ciclo-hexen-1-ilborônico (1,56 g, 12,4 mmols), Pd(dppf)Cl₂ (505 mg, 0,619 mmol) e Na₂CO₃ (2,62 g, 24,8 mmols) em dioxano (50 mL) e H₂O (5 mL) foi agitada a 110°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o Intermediário como um sólido amarelo. Adicionou-se ao Intermediário em EtOH (50 mL) à temperatura ambiente Pd/C (1,0 g). A mistura foi esguichada com H₂ (2X) e agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrato foi concentrado até a secura para produzir o composto do título (1,6 g, 74% de rendimento), que foi usado sem purificação.

[002228] Etapa B: 5-(3-Ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. Uma solução de 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (1,60 g, 6,05 mmols), 3-ciclo-hexilanilina (1,06 g, 6,05 mmols), Pd(OAc)₂ (134 mg, 0,600 mmol), DPEPhos (646 mg, 1,20 mmol), e Cs₂CO₃ (3,93 g, 12,1 mmols) em dioxano (100 mL) foi aquecida sob refluxo sob N₂ de um dia para o outro. 2-Sulfanilacetato de metila (0,955 g, 9,00 mmols) foi adicionado e agitado sob refluxo de um dia para o outro. CDI (2,92 g, 18,0 mmols) foi adicionado e agitado sob refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo pálido (900 mg, 36,5% de rendimento).

[002229] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas E-I no Exemplo 1, usando 5-(3-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₃S, 529,7; m/z encontrada, 530,6⁺. RMN ¹H (400

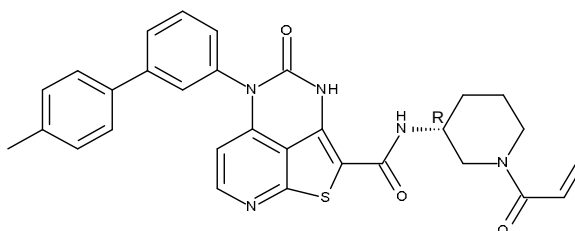
MHz, CD₃OD(δ 8,19 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,22-6,09 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,74-5,59 (m, 1H), 4,55-4,28 (m, 1H), 4,25-3,87 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 5H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,56-1,34 (m, 5H), 1,30-1,20(m, 1H).

Exemplo 520: (*R,E*)-*N*-(1-(4-Aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



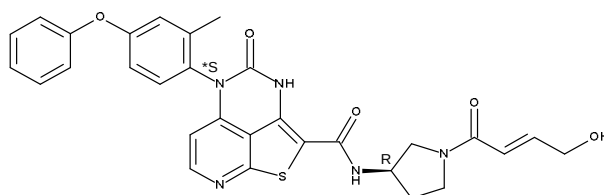
[002230] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 511 usando (*R*)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36) ao invés de (*R*)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) para produzir um sólido branco (67 mg, 71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; *m/z* encontrada, 569,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,47 (s, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,85-6,74 (m, 1H), 6,66-6,54 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 4,06-3,46 (m, 7H), 2,40-2,05 (m, 5H).

Exemplo 521: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002231] O composto do título foi preparado com o uso dos procedimentos encontrados no exemplo 498, etapas A e, e com o uso de ácido *p*-tolilborônico no lugar de ácido (2,3 difluorofenil) borônico na etapa C. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₃S, 537,6; m/z encontrada, 538,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,24-6,11 (m, 2H), 5,78-5,64 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,34-4,11 (m, 1H), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H).

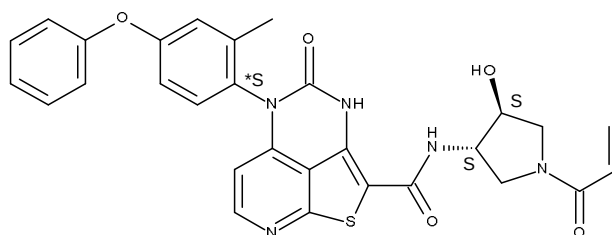
Exemplo 522: (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002232] Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36, 100 mg, 0,192 mmol), ácido (*E*)-4-hidroxibut-2-enoico

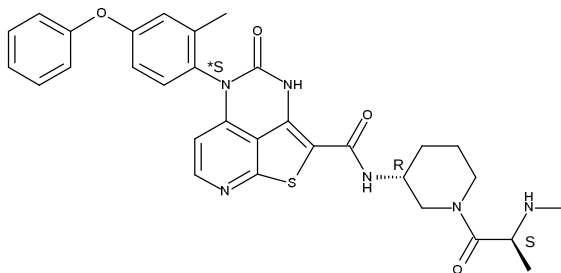
(Intermediário 13, 29 mg, 0,286 mmol), HATU (146 mg, 0,384 mmol) e trietilamina (97 mg, 0,96 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, em seguida purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (55 mg, 49% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_5S$, 569,6; m/z encontrada, 570,5 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 3H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,55-6,37 (m, 1H), 6,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,00 – 3,46 (m, 4H), 2,40 – 2,20).

Exemplo 523: *N*-((3*S*,4*S*)-1-Aciloil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



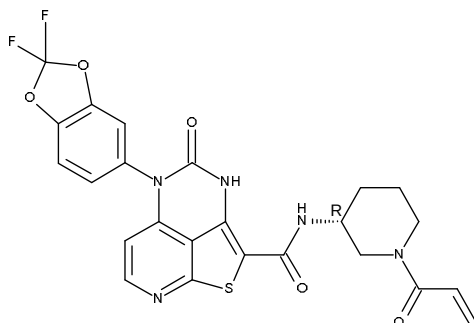
[002233] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, para obter o atropisômero $^*S$ após a etapa F) no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*S*)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 24) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_5S$, 555,6; m/z encontrada, 556,4 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,15 (br, 1H), 8,36-8,24 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,21 -7,14 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,61-6,51 (m, 1H), 6,17-6,09 (m, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 4,33-4,11 (m, 2H), 3,94-3,39 (m, 4H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 524: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-*N*-((*R*)-1-((*S*)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002234] Uma solução de ácido (2*S*)-2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]propanoico (98 mg, 0,48 mmol), HATU (182 mg, 0,48 mmol) e trietilamina (202 mg, 2,00 mmols) foi dissolvida em DMF anidro (5 mL) e agitada à temperatura ambiente. Após 10 min, (*R*)-5-(**S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (200 mg, 0,40 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em coluna flash para obter um sólido branco. O sólido foi diluído em HCl 6,0 N/MeOH, e em seguida concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (125 mg, 48,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; m/z encontrada, 585,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,49 (s, 1H), 8,35-8,20 (m, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,11-5,96 (m, 1H), 4,54-4,05 (m, 2H), 4,03-3,67 (m, 2H), 3,25-2,85 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 3H), 2,14-2,07 (m, 3H), 2,04-1,65 (m, 3H), 1,64-1,38 (m, 4H).

Exemplo 525: (R)-N-(1-Acrolilpiperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002235] Etapa A:3-(3-Amino-4-((2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco Biotage foram adicionados 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (1,03 g, 3,90 mmols), 2,2-difluoro-5-aminobenzodioxol (710 mg, 3,90 mmols), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (64 mg, 0,12 mmol), acetato de paládio (17 mg, 0,078 mmol), Cs₂CO₃ (1,777 g, 5,453 mmols) e dioxano (7,8 mL) e foi agitado à temperatura ambiente durante a purga com fluxo de N₂ por 30 min, em seguida ele foi colocado em um bloco de aquecimento a 110°C durante 1,5 h. E em seguida, (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (6,0 mL, 3,9 mmols) foi adicionado e foi purgado com N₂ por 15 min, e em seguida foi aquecido a 90°C por 1,5 h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo amarelo (1,715 g, 80,43% de rendimento).

[002236] Etapa B:3-(5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de 40 mL foram adicionados 3-(3-amino-4-((2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (1,5 g, 2,7 mmols),

acetonitrila (5,5 mL), Cs_2CO_3 (1,34 g, 4,11 mmols), CDI (888 mg, 5,48 mmols) e foi agitada a 75°C por 1,5 h. Após 1,5 h, mais CDI (888 mg, 5,48 mmols) foi adicionado e foi aquecido por mais 50 min. A mistura reacional foi diluída com EtOAc e H_2O /salmoura, a camada orgânica foi coletada, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo marrom (1,587 g, 89,1% de rendimento).

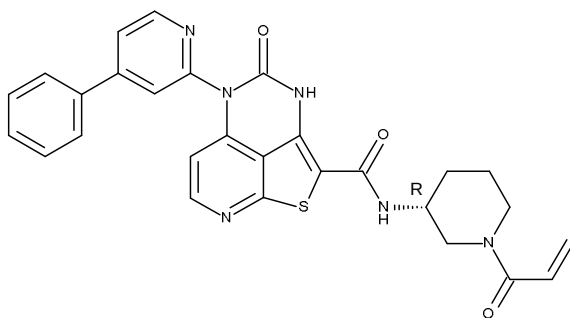
[002237] Etapa C: (R)-5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

A um frasco de fundo redondo de 40 mL foram adicionados 3-(5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (562 mg, 0,98 mmol), DCM (1,96 mL) e TFA (0,38 mL, 5,0 mmols) e foi agitado à temperatura ambiente por 15 min, em seguida, DCE (1,96 mL) foi adicionado e foi aquecido a 40°C por 20 min. Mais 5 eq uivalentes de TFA (0,38 mL) foram adicionados e foi aquecido a 50°C por 20 min. A reação foi arrefecida bruscamente com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , diluída com DCM e a camada orgânica foi coletada. EtOAc foi adicionado à fase aquosa e a fase orgânica foi coletada. A fase aquosa foi extraída novamente com 5% de MeOH em EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas até a secura para produzir o composto do título como uma espuma amarela (6,60 mg).

[002238] ETAPA D: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$, 527,5; m/z encontrada, 528,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 1H), 6,25 – 6,17 (m, 2H), 5,78 – 5,68 (m, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 0,5H), 4,32 (d, J = 13,5 Hz, 0,5H),

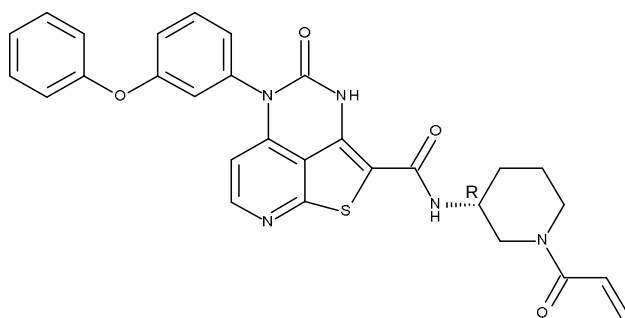
4,22 – 4,15 (m, 0,5H), 4,04 – 3,92 (m, 1,5H), 3,17 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,07 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H).

Exemplo 526: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



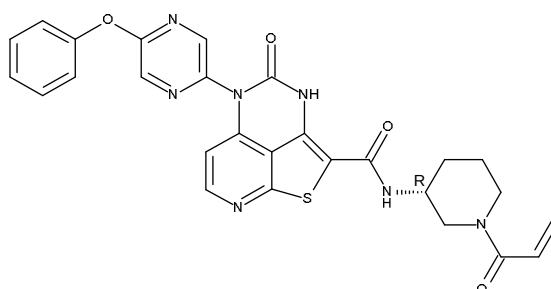
[002239] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-fenilpiridin-2-amina na etapa C e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,75-8,66 (m, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,77-5,65 (m, 1H), 4,35-3,86 (m, 3H), 3,21-3,09 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,13-1,97 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H).

Exemplo 527: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002240] O composto do título foi preparado usando análogos ao Exemplo 506, usando 3-fenoxianilina no lugar de 6-fenoxipiridin-3-amina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrada, 540,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,18 (br, s, 1H), 8,35 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 1H), 7,61 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 3H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 6,72 - 6,88 (m, 1H), 6,06 - 6,16 (m, 2H), 5,65 - 5,73 (m, 1H), 4,43 - 4,52 (m, 0,5H), 4,17 - 4,27 (m, 0,5H), 3,94 - 4,11 (m, 1H), 3,72 - 3,84 (m, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 0,5H), 2,92 - 3,04 (m, 0,5H), 2,71 - 2,84 (m, 0,5H), 2,60 - 2,70 (m, 0,5H), 1,88 - 1,98 (m, 1H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,73 (m, 1H), 1,35 - 1,51 (m, 1H).

Exemplo 528: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

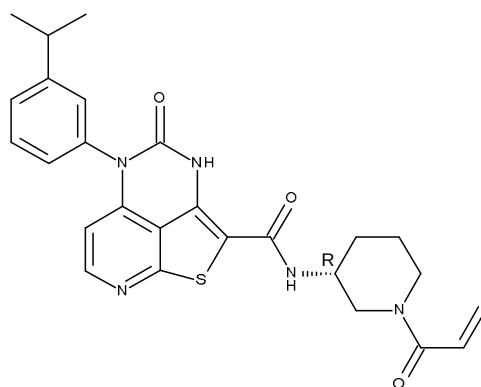


[002241] Etapa A:5-Fenoxipirazin-2-amina. Uma mistura de fenol (1,75 g, 18,6 mmols), 5-bromopirazin-2-amina (3,0 g, 17 mmols), CS_2CO_3 (7,85 g, 24,1 mmols), CuI (330 mg, 1,72 mmol), *N,N*-dimetilgli-cina (180 mg, 1,75 mmol) em dioxano foi espargida com N_2 e aquecida até 115°C sob N_2 por duas horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (2,0 g, 62% de rendimento).

[002242] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 5-fenoxipirazin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,7⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,51-8,44 (m, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,33-7,20 (m, 3H), 6,86-6,70 (m, 1H), 6,39-6,31 (m, 1H), 6,25-6,11 (m, 1H), 5,80-5,65 (m, 1H), 4,57-3,85 (m, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,99-2,79 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,8-1,66 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 1H).

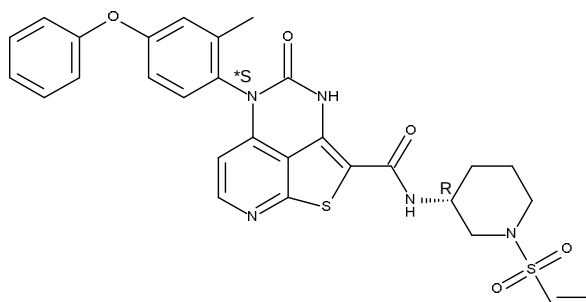
Exemplo 529: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002243] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas E-I no Exemplo 1, usando 3-isopropilanilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₃S, 489,6; m/z encontrada, 490,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32-8,26 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,83-6,74 (m, 1H), 6,27-6,15 (m, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 4,43-4,18 (m, 1H), 4,18-3,90 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,03-

2,83 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H) 1,31-1,26 (m, 6H).

Exemplo 530: (R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfo-
nil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbo-
xamida.

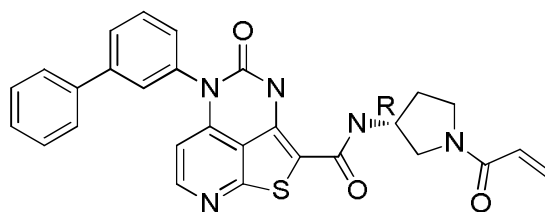


[002244] Etapla A:3-(5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A para obter o *S atropisômero após a etapa F) no Exemplo 1, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G.

[002245] Etapla B:(*R*)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonyl)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (100 mg, 0,167 mmol) em HCl 6 M (15 mL, em MeOH) foi concentrada até a secura para obter um sólido amarelo. O resíduo foi diluído em DCM (30 mL) e trietilamina (84 mg, 0,84 mmol) foi adicionada, seguido de cloreto de etenossulfonila (21 mg, 0,17 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, em seguida concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (54

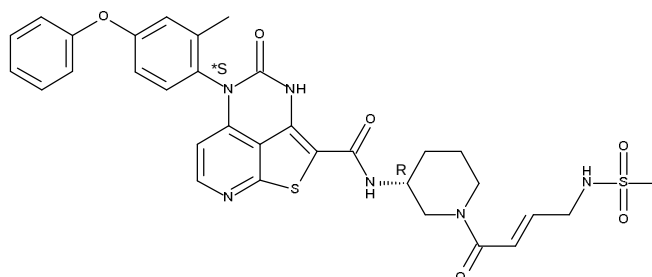
mg, 54% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_5S_2$, 589,7; m/z encontrada, 590,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,74-6,57 (m, 1H), 6,18 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13-6,02 (m, 2H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,83-3,68 (m, 1H), 3,63-3,47 (m, 1H), 2,79 -2,58 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H).

Exemplo 531: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



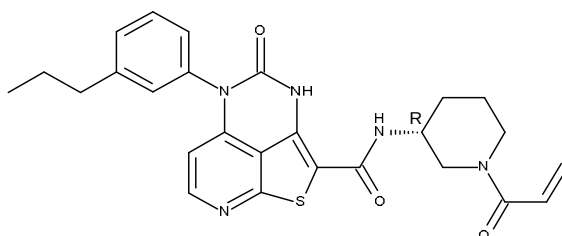
[002246] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando [1,1'-bifenil]-3-amina (Intermediário 46) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{23}N_5O_3S$, 509,6; m/z encontrada, 510,9⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,73 – 7,58 (m, 4H), 7,49 – 7,30 (m, 4H), 6,68-6,50 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 1H), 6,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 4,67 – 4,55 (m, 1H), 4,00 – 3,45 (m, 4H), 2,37 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 1,97 (m, 1H).

Exemplo 532: (R,E)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



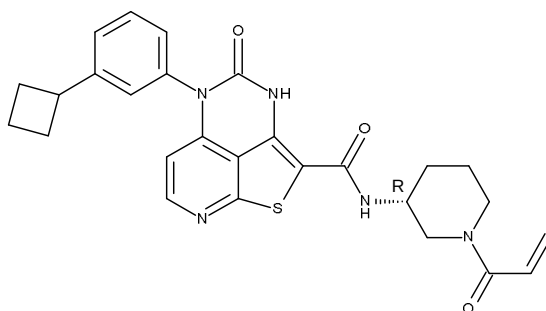
[002247] A uma solução de (R,E)-N-(1-(4-aminobut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 520) (157 mg, 0,269 mmol) e trietilamina (55 mg, 0,54 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado cloreto de metanossulfonila (31 mg, 0,27 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura foi dispersa entre DCM e água, e a camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, em seguida por CCF preparativa para produzir o composto do título (137 mg, 76,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₆S₂, 660,8; m/z encontrada, 661,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,17 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,64-6,55 (m, 2H), 6,00-5,91 (m, 1H), 4,51-4,12 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,11-2,90 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,76-2,58 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 1H).

Exemplo 533: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-propilfenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002248] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-propilanilina na etapa C e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₃S, 489,6; m/z encontrada, 491,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,29-8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,84-6,74 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 6,09-6,06 (m, 1H), 5,76-5,68 (m, 1H), 4,56-4,26 (m, 1H), 4,20-3,92 (m, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,62-1,53 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Exemplo 534: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



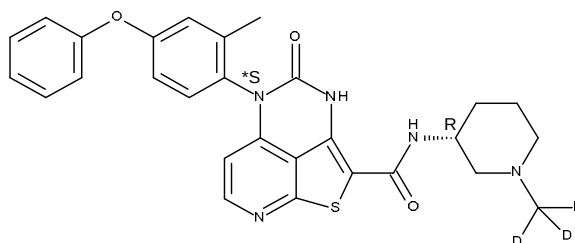
[002249] Etapa A:3-(5-(3-Ciclobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-

terc-butila. A um frasco de micro-ondas contendo uma barra de agitação, 2-cloro-4-iodo-piridina-3-carbonitrila (1,152 g, 4,356 mmols) e 3-ciclobutilanilina (636 mg, 4,32 mmols) foram adicionados DPEPhos (126 mg, 0,234 mmol), Pd(OAc)₂ (40,6 mg, 0,181 mmol) e Cs₂CO₃ (2,22 g, 6,81 mmols). Dioxano (10 mL) foi adicionado à mistura reacional com uma seringa e foi desgaseificada sob vácuo por 1 minuto, e em seguida ventilado para nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 130°C por 60 minutos. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e tratada com (3*R*)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) (1,5 g, 0,411 mmol) como uma solução em dioxano (6 mL) e foi evacuada e, em seguida, esguichada com nitrogênio. A reação foi, em seguida, agitada a 130°C por uma hora, seguido de tratamento com CDI sólido (2,19 g, 13,5 mmol) em uma porção, novamente vedada e agitada a 90°C por 30 min. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (100 mL), e a fase orgânica foi coletada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL) e os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄ anidro, concentrados até a secura e purificados por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (1,49 g, 62,3% de rendimento).

[002250] Etapa B: (R)-5-(3-Ciclobutilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(3-ciclobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (1,163 g, 2,124 mmol) em dioxano (11 mL) foi tratada com HCl 4 M-dioxano (11 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. Et₂O (20 mL) foi adicionado e o precipitado amarelo que se formou foi isolado por filtração e seca de um dia para o outro sob vácuo para produzir o composto do título (858,5 mg, 77,68% de rendimento).

[002251] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{27}N_5O_3S$, 501,6; m/z encontrada, 502,1⁺. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) (δ 8,35 – 8,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 6,26 – 6,17 (m, 1H), 6,15 – 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,80 – 5,68 (m, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 3,92 (m, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,67 – 1,52 (m, 1H).

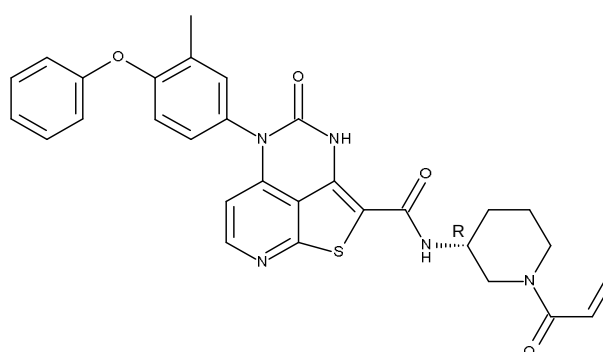
Exemplo 535: (R)-5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-trideuteriometilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002252] Uma solução de (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (100 mg, 0,187 mmol) e dideuterioformaldeído (1,1 mL, 37% em peso, em H_2O) em MeOH (2,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Cianoborodeuterídeo de sódio (49 mg, 0,74 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Ela foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por CCF preparativa para produzir o composto do título como um sólido amarelo (65 mg, 97% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}D_3N_5O_3S$, 516,6; m/z encontrada, 517,2⁺. RMN ^1H

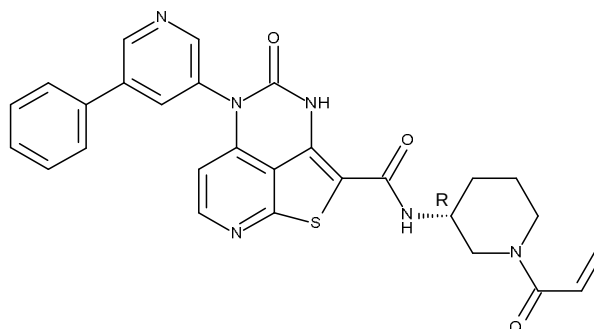
(400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,76-2,58 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H).

Exemplo 536: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



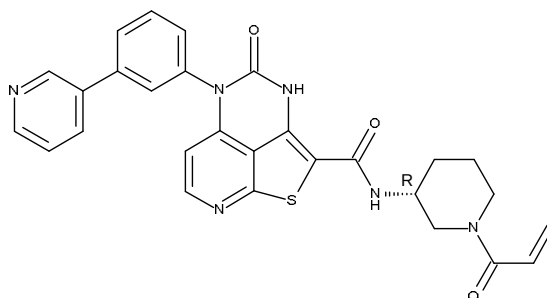
[002253] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 2-metil-4-fenóxi-anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; m/z encontrada, 554,1⁺. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 3H), 6,87 – 6,75 (m, 1H), 6,27 – 6,15 (m, 2H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 4,59 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 3,92 (m, 2H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,95 – 1,51 (m, 3H).

Exemplo 537: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



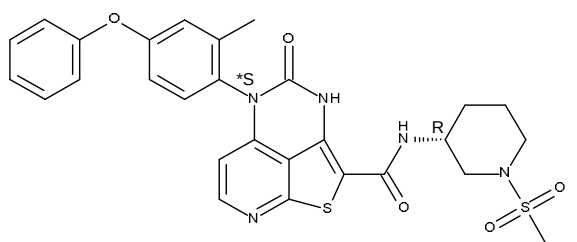
[002254] O composto do título foi preparado usando a etapa A no procedimento encontrado no Exemplo 526, usando 5-fenilpiridin-3-amina no lugar de 4-fenilpiridin-2-amina, e usando o Método 1, etapas E-I no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; m/z encontrada, 525,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,05-8,92 (m, 1H), 8,70-8,54 (m, 1H), 8,40-8,28 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 6,83-6,69 (m, 1H), 6,29-6,22 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,79-5,65 (m, 1H), 4,31-3,88 (m, 3H), 3,22-3,06 (m, 1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H).

Exemplo 538: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



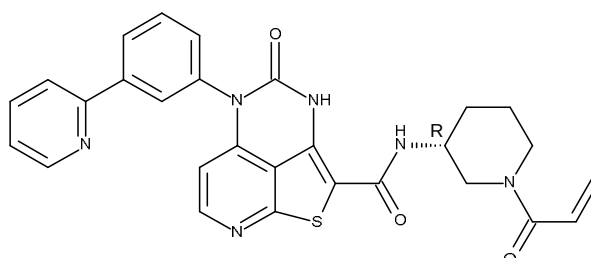
[002255] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-(3-piridil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; m/z encontrada, 525,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,87 (s, 1H), 8,61-8,47 (m, 1H), 8,37-8,25 (m, 1H), 8,22-8,08 (m, 1H), 7,95-7,68 (m, 3H), 7,60-7,46 (m, 2H), 6,89-6,69 (m, 1H), 6,27-6,12 (m, 2H), 5,82-5,64 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,36-4,13 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H).

Exemplo 539: (R)-N-(1-(Etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002256] O composto do título foi preparado usando as etapas A-B no procedimento encontrado no Exemplo 530, usando cloreto de etanossulfonila na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₅S₂, 591,7; m/z encontrada, 592,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,29-8,23 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 2,97 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

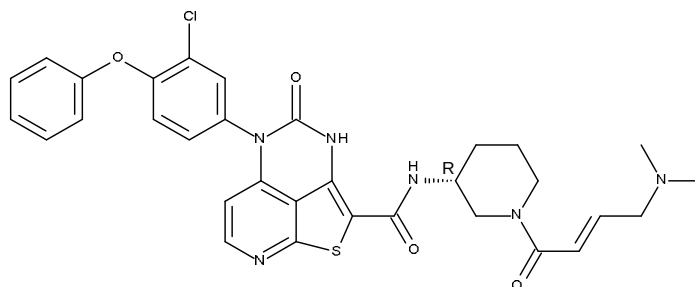
Exemplo 540: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002257] Etapa A: 3-(5-(3-Bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma solução de ácido 5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 57) (1,5 g, 3,8 mmols), (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,77 g, 3,8 mmols), trietilamina (0,78 g, 7,7 mmols) e HATU (1,46 g, 3,84 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Água foi adicionada e o precipitado foi filtrado para produzir o composto do título, um sólido amarelo pálido (1,6 g, 73% de rendimento).

[002258] Etapa B: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (400 mg, 0,70 mmol), trimetil(2-piridil)silano (186 mg, 0,770 mmol), e Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada a 110°C por duas horas. A mistura reacional foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para obter o Intermediário como um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em MeOH (4 mL) e em solução aquosa de HCl saturada (4 mL), e a mistura resultante foi aquecida a 50°C por 30 min. A mistura reacional foi concentrada até a secar e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (240 mg, 73% de rendimento).

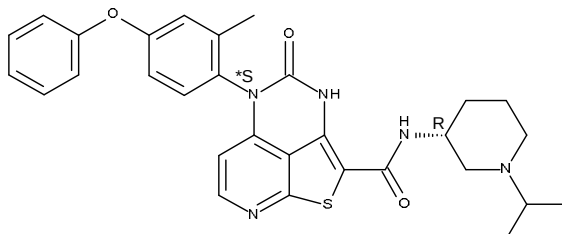
[002259] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (R)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,61-8,54(m, 1H), 8,20 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,91-7,77 (m, 2H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,23 -6,09 (m, 2H), 5,76-5,60 (m, 1H), 4,58-4,16 (m, 2H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,93-2,74 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H). Exemplo 541: (R,E)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002260] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico e (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 581) para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{31}ClN_6O_4S$, 631,1; m/z encontrada, 631,6⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,41 (s, 1H), 8,37-8,27 (m, 1H), 7,77-7,60 (m, 1H), 7,48-7,31 (m, 3H), 7,25-7,10 (m, 2H), 7,09-6,89 (m, 2H), 6,92-6,78 (m, 1H), 6,77-6,60 (m, 1H), 6,32-6,18 (m, 1H), 4,54 – 3,86 (m, 3H), 3,78-3,60 (m, 2H),

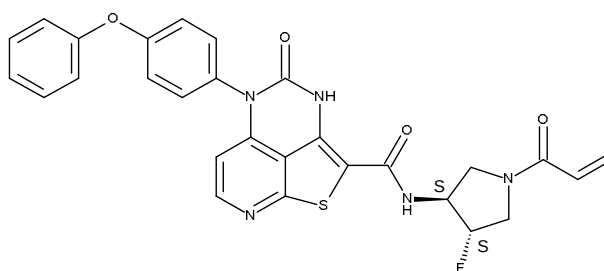
3,25-3,06 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 6H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,81-1,46 (m, 2H).

Exemplo 542: (R)-N-(1-Isopropilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002261] A uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (90 mg, 0,18), MeOH (2 mL) e acetona (3 mL) foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (76 mg, 0,36 mmol). A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (75 mg, 71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₁N₅O₃S, 541,7; m/z encontrada, 542,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,40-4,26 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,01-2,79 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,39-1,31 (m, 6H).

Exemplo 543: N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



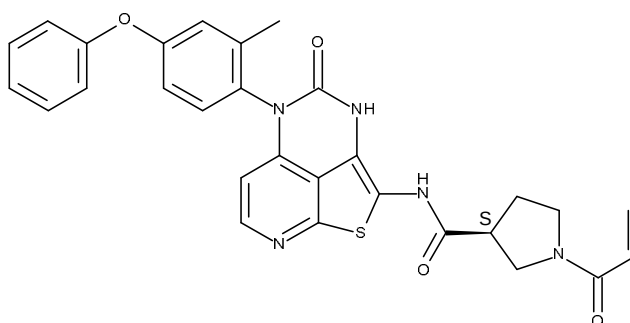
[002262] Etapa A:3-Fluoro-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila. A uma solução de 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila (11,85 mL, 1,185 mmol), di-isopropiletilamina (0,622 mL, 3,56 mmols) e THF (5 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40) (0,500 g, 1,19 mmol) por gotejamento e agitada durante 30 min. A reação foi arrefecida bruscamente com solução saturada de NaHCO₃, extraída com DCM, concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (480 mg, 69% de rendimento).

[002263] Etapa B:N-((3S,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-fluoro-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila (400 mg, 0,68 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado TFA (11 mL) por gotejamento à temperatura ambiente e foi agitada à temperatura ambiente por mais 30 min. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido esbranquiçado (300 mg, 90% de rendimento).

[002264] Etapa C:N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando N-((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₂FN₅O₄S, 543,6; m/z encontrada, 544,0+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,63 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,44 – 7,28 (m,

4H), 7,22 – 7,06 (m, 5H), 6,36 (dd, $J = 7,2, 5,0$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,72 (td, $J = 8,3, 4,5$ Hz, 1H), 5,34 – 5,22 (m, 1H), 4,84 (dt, $J = 11,5, 6,0$ Hz, 1H), 4,67 (dt, $J = 10,8, 5,2$ Hz, 1H), 4,05 – 3,69 (m, 4H).

Exemplo 544: (S)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida.



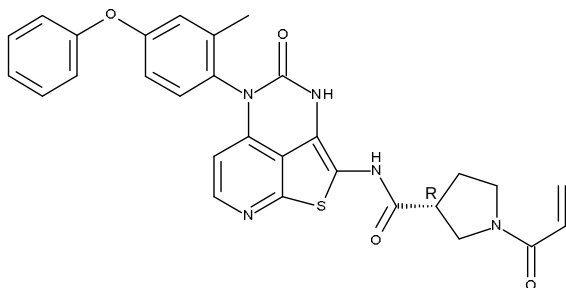
[002265] Etapa A:3-((5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila. Uma solução de ácido (3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico (33,3 mg, 0,155 mmol), HATU (73,6 mg, 0,194 mmol) e trietilamina (39 mg, 0,39 mmol) em DMF anidro (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min, em seguida 2-amino-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (Intermediário 56) (50 mg, 0,13 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido branco (42 mg, 56% de rendimento).

[002266] Etapa B:(S)-N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida. A uma solução de 3-((5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila (42 mg, 0,072 mmol) em HCl 6 M em MeOH (12 mL) foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido

amarelo (35 mg, 100% de rendimento), que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

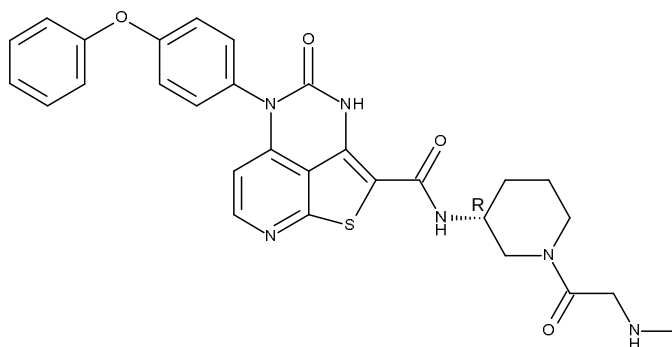
[002267] Etapa C: (S)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrada, 540,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,17 – 8,07 (m, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,68-6,54 (m, 1H), 6,32-6,23 (m, 1H), 5,98 – 5,88 (m, 1H), 5,78-5,68 (m, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 2H), 3,78 – 3,61 (m, 2H), 3,58 – 3,49 (m, 0,5H), 3,25 – 3,17 (m, 0,5H), 2,38-2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H).

Exemplo 545: (R)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida.



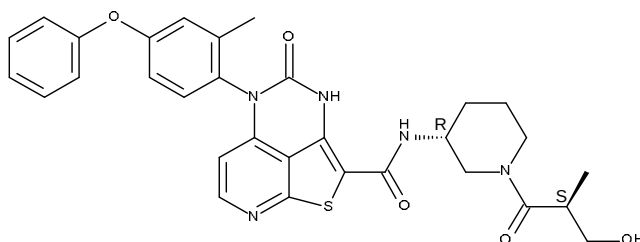
[002268] O composto do título foi preparado usando etapas A-C no procedimento encontrado no Exemplo 544, e usando ácido (3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico no lugar de ácido (3S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidina-3-carboxílico na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{25}N_5O_4S$, 539,6; m/z encontrada, 540,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,21 – 8,06 (m, 1H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,68-6,54 (m, 1H), 6,34-6,20 (m, 1H), 5,97-5,87 (m, 1H), 5,80 – 5,68 (m, 1H), 3,99 – 3,80 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 0,5H), 3,27-3,18 (m, 0,5H), 2,37 – 2,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Exemplo 546: (R)-N-(1-(2-(Metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



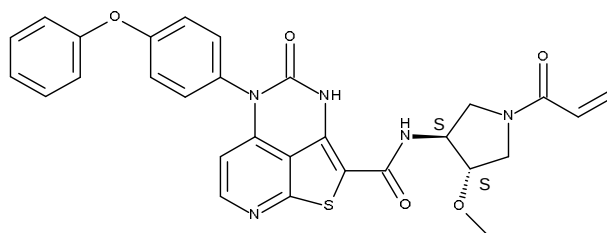
[002269] A um frasco de micro-ondas foi adicionado (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) (150 mg, 0,309 mmol), sarcosina (41,3 mg, 0,463 mmol), THF (4 mL) e HATU (352 mg, 0,927 mmol) e a mistura reacional foi aquecida no micro-ondas a 100°C por 5 min. A reação foi diluída com DCM, lavada com água e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (125 mg, 72,7% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,0+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 8,15 (dd, J = 29,9, 5,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 6,96 (m, 7H), 5,95 (dd, J = 22,3, 5,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 3H), 3,75 – 3,68 (m, 1H), 3,58 – 3,45 (m, 2H), 3,44 – 3,19 (m, 4H), 1,89 (p, J = 6,3, 5,6 Hz, 2H), 1,81 – 1,59 (m, 2H).

Exemplo 547: N-((R)-1-((S)-3-Hidróxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002270] Uma solução de (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) (100 mg, 0,187 mmol), ácido (2*S*)-3-hidróxi-2-metil-propanoico (35,0 mg, 0,279 mmol), HATU (106 mg, 0,279 mmol) e trietilamina (0,052 mL, 0,37 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida purificada usando cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (40 mg, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅S, 585,7; *m/z* encontrada, 586,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 4,24-3,89 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,17-2,96 (m, 2H), 2,95-2,68 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 3H).

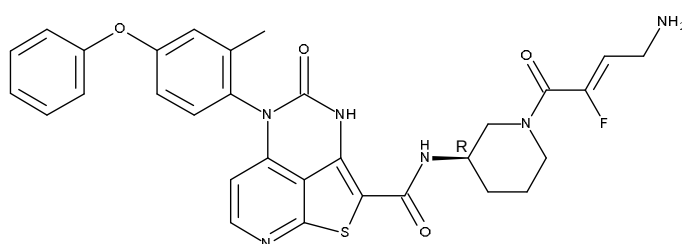
Exemplo 548: *N*-((3*S*,4*S*)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002271] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3*S*,4*S*)-3-amino-4-metóxi-ciclopentanecarboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,15⁺. RMN ¹H (600 MHz,

CDCl₃ (δ 9,67 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,32 (ddt, *J* = 10,1, 7,9, 3,3 Hz, 2H), 7,21 – 7,07 (m, 5H), 6,41 – 6,30 (m, 2H), 6,10 (dd, *J* = 5,4, 1,1 Hz, 1H), 5,69 (td, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 2H), 3,67 – 3,53 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 32,6 Hz, 3H).

Exemplo 549: (R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-fluorout-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

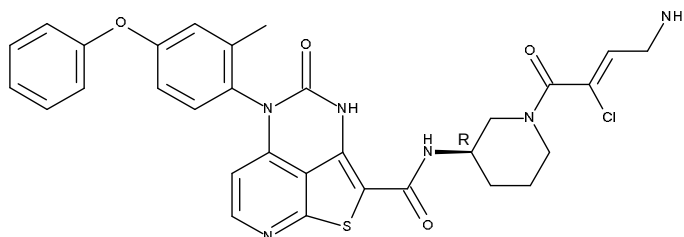


[002272] Etapa A:(3-Fluoro-4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,Z)-terc-butila. Uma solução de ácido (*E*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-fluoro-but-2-enoico (Intermediário 52) (105 mg, 0,480 mmol), HATU (182 mg, 0,480 mmol) e trietilamina (202 mg, 2,00 mmols) em DMF anidro (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min, em seguida (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) (200 mg, 0,40 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por duas horas. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (124 mg, 24,0% de rendimento).

[002273] Etapa B:(R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-fluorout-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (3-fluoro-4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (*R,Z*)-*terc*-butila

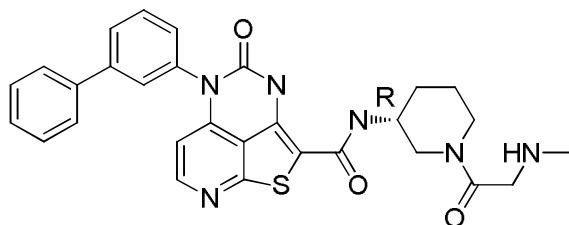
(124 mg, 0,0973 mmol) em HCl 6 M em MeOH (10 mL) foi concentrada até a secar a 50°C, e foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (25 mg, 98% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}FN_6O_4S$, 600,7; m/z encontrada, 601,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 – 8,19 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,07 – 5,93 (m, 1H), 5,80-5,64 (m, 1H), 4,35-3,88 (m, 3H), 3,65-3,40 (m, 2H), 3,27 – 2,94 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 1H).

Exemplo 550: (R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-clorobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002274] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75 usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) e usando ácido (Z)-4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-cloro-but-2-enoico (Intermediário 53). MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{29}ClN_6O_4S$, 617,1; m/z encontrada, 617,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,40-8,29 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,36-6,15 (m, 1H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,31-3,70 (m, 5H), 3,09-2,78 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 1H).

Exemplo 551: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



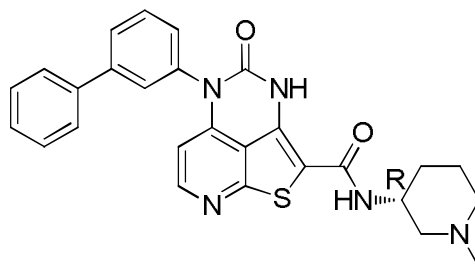
[002275] Etapa A: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-H, no Exemplo 1, e usando [1,1'-bifenil]-3-amina (Intermediário 46) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₂S, 469,56; *m/z* encontrada, 470,3+.

[002276] Etapa B: (2-(3-(5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)carbamato de (R)-*terc*-butila. A uma solução de ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético (Intermediário 21) (0,189 g, 1,00 mmol), HATU (0,38 g, 1,0 mmol) e trietilamina (0,202 g, 2,00 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada (R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (0,47 g, 1,0 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (0,577 g, 90,0% de rendimento).

[002277] Etapa C: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (2-(3-(5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-

hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-2-oxoetil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (0,256 g, 0,400 mmol) em MeOH (15 mL) foi adicionada solução aquosa de HCl saturada (1,5 mL). A mistura foi concentrada até a secura e o resíduo foi dispersa entre DCM e em NH₃ aquosa a 10%. A camada orgânica foi coletada e purificada por CCF preparativa para produzir o composto do título (86 mg, 39% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₃S, 540,6; m/z encontrada, 541,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,95-8,60 (br, 1H), 8,36-8,27 (m, 1H), 8,27-8,10 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 3H), 7,48-7,34 (m, 4H), 6,11-6,02 (m, 1H), 4,46-3,94 (m, 3H), 3,92-3,73 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 1H), 3,20-2,92 (m, 2H), 2,87-2,63 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 1H).

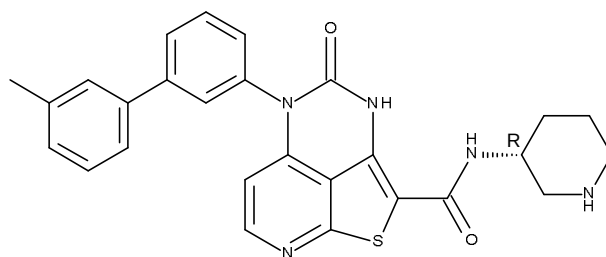
Exemplo 552: (*R*)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002278] Etapa A: (*R*)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-H, no Exemplo 1, e usando [1,1'-bifenil]-3-amina (Intermediário 46) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₂S, 469,56; m/z encontrada, 470,3+.

[002279] Etapa B: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (188 mg, 0,400 mmol) em DCM (10 mL) foram adicionados formaldeído (2 mL, 37% em peso, em H₂O) e NaBH(OAc)₃ (339 mg, 1,60 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. À mistura foram adicionados DCM (50 mL), MeOH (5 mL), e água (30 mL). A camada orgânica foi coletada, concentrada até a secura e purificada por CCF (MeOH/DCM = 1/20) para produzir o composto do título (69 mg, 35% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,6; m/z encontrada, 484,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,29-8,23 (m, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,70-7,63 (m, 3H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 6,07-5,99 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,43 (br, 1H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H).

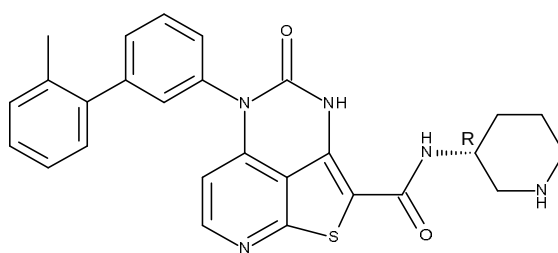
Exemplo 553: (R)-5-(3'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002280] Uma solução de 3-(5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (Exemplo 540, etapa A) (400 mg, 0,70 mmol), ácido *m*-tolilborônico (105 mg, 0,770 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,035 mmol) e

Na₂CO₃ (148 mg, 1,40 mmol) em dioxano (10 mL) e H₂O (1 mL) foi agitada a 110°C por duas horas. A mistura reacional foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash. O sólido foi dissolvido em MeOH (4 mL) e em solução aquosa saturada de HCl (4 mL), e a mistura foi aquecida até 50°C e agitada durante 30 min. A mistura reacional foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (280 mg, 80% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,6; m/z encontrada, 484,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 2H).

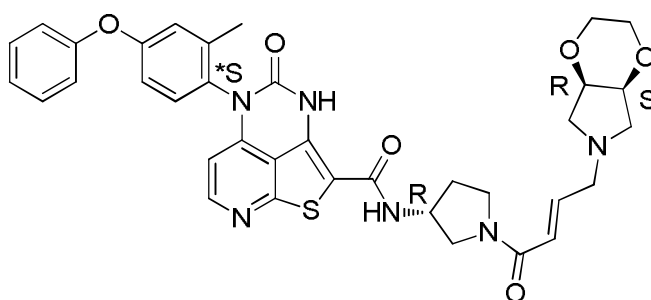
Exemplo 554: (R)-5-(2'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002281] O composto do título foi preparado usando o procedimento encontrado no Exemplo 553, etapa B, e usando ácido *o*-tolilborônico no lugar do ácido *m*-tolilborônico, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,6; m/z encontrada, 484,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 4H), 6,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,08-

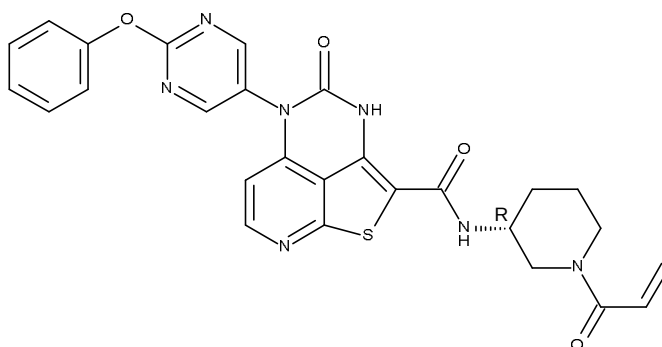
3,00 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H).

Exemplo 555: 5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



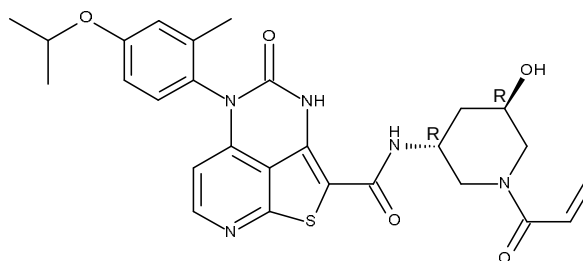
[002282] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75 usando (R)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 36) e (E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoico (Intermediário 72). MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₆S, 680,8; m/z encontrada, 681,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35-8,27 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 3H), 7,20-6,93 (m, 5H), 6,87-6,73 (m, 1H), 6,62-6,45 (m, 1H), 6,11-6,01 (m, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 4,00-3,71 (m, 4H), 3,62-3,41 (m, 6H), 3,14-3,01 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,39-2,01 (m, 5H).

Exemplo 556: (R)-N-(1-Acrolilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenoxipiridin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



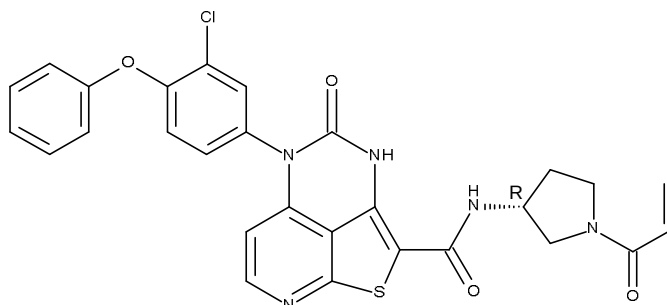
[002283] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2-cloro-5-nitro-pirimidina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,71 (s, 2H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 3H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,38-6,32 (m, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 4,35-3,86 (m, 3H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H).

Exemplo 557: *N*-((3*R*,5*R*)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



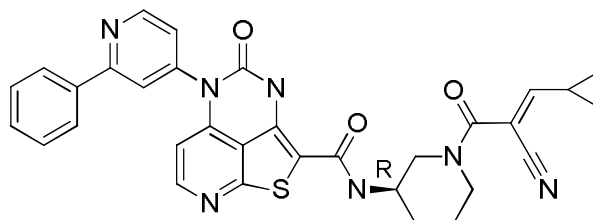
[002284] O composto do título foi preparado como no Exemplo 33, etapas A-D, e usando 3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*S*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa D. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₅S, 535,6; m/z encontrada, 536,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,28-6,01 (m, 2H), 5,78-5,62 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,60-3,81 (m, 4H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,19-1,83 (m, 5H), 1,39-1,29 (m, 6H).

Exemplo 558: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002285] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{22}ClN_5O_4S$, 560,0; m/z encontrada, 560,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35-8,30 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,31-6,24 (m, 1H), 6,24-6,20 (m, 1H), 5,78-5,69 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,02-3,47 (m, 4H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,19-2,01 (m, 1H).

Exemplo 559: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacridoil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



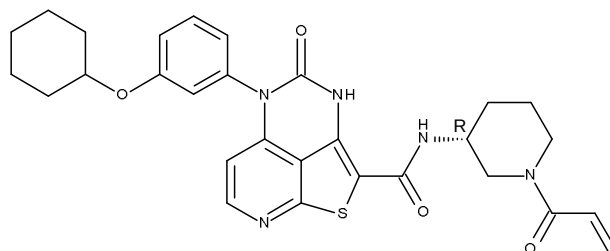
[002286] Etapa A: 2-Fenilpiridin-4-amina. A uma solução agitada de 2-cloropiridin-4-amina (64,0 g, 498 mmols) em tolueno (800 mL) foram adicionados ácido fenilborônico (72,9 g, 597 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (28,8 g, 24,9

mmols), Na₂CO₃ (105,5 g, 995,6 mmols) e água (500 mL) e foi aquecida a 100°C por 16 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, extraída três vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (60 g, 71% de rendimento) como um sólido branco.

[002287] Etapa B: (R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-F no Exemplo 1, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G.

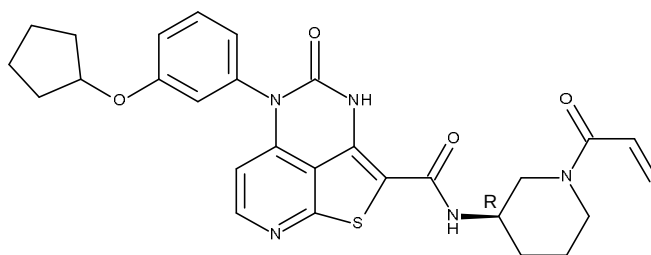
[002288] Etapa C: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 75 (R)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e usando ácido (*E*)-2-ciano-3-ciclopropilacrílico (Intermediário 17) no lugar do ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₂₇N₇O₃S, 589,7; m/z encontrada, 590,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,88-8,84 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,06-8,00 (m, 3H), 7,53-7,41 (m, 4H), 6,58-6,50 (m, 1H), 6,35-6,29 (m, 1H), 4,23-3,89 (m, 3H), 3,22-2,91 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,77-1,56 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 1H), 0,92-0,80 (m, 1H).

Exemplo 560: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002289] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando metanossulfonato de ciclo-hexila e 3-nitrofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₄S, 545,7; m/z encontrada, 546,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50-7,38 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,84-6,71 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 6,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 4,54-4,28 (m, 2H), 4,23-3,89 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,89-1,67 (m, 4H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,43-1,26 (m, 3H).

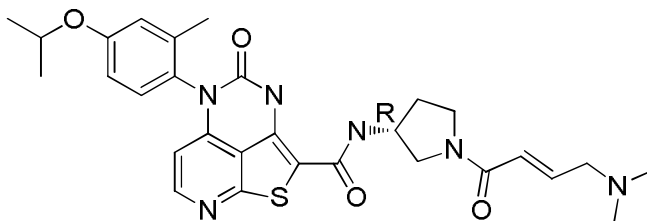
Exemplo 561: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclo-pentilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002290] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

Exemplo 33, etapas A-D, e usando 3-nitrofenol e 2-iodopropano no lugar de 3-metil-4-nitrofenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{29}N_5O_4S$, 531,6; m/z encontrada, 532,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$): δ 8,44-8,33 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,27-6,15 (m, 2H), 5,84-5,72 (m, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,38-3,93 (m, 3H), 3,26-3,06 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 1H), 2,14-1,91 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 6H), 1,71-1,64 (m, 2H).

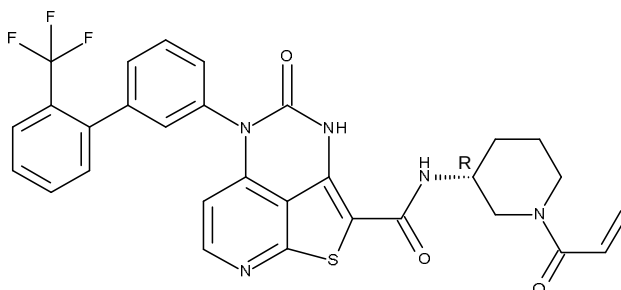
Exemplo 562: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002291] Etapa A: (R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 33, etapas A-D, usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila.

[002292] Etapa B: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75 com (R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{34}N_6O_4S$, 562,7; m/z encontrada, 563,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,33-8,23 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 1H), 7,01-6,86 (m, 2H), 6,83-6,58 (m, 2H), 6,08-5,97 (m, 1H), 4,72-4,53 (m, 2H), 4,09-3,44 (m, 6H), 2,80-2,66 (m, 6H), 2,42-2,20 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 4H), 1,41-1,24 (m, 6H).

Exemplo 563: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002293] Etapas A:3-(5-(3-Bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A uma solução agitada de ácido 5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 57) (3,5 g, 9,0 mmols) em DMF (15 mL) foram adicionados (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (3,6 g, 18 mmols), HATU (5,1 g, 13 mmols) e di-isopropiletilamina (2,3 g, 18 mmols) e ela foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido e o resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, agitada com salmoura e seca em Na₂SO₄ anidro. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo (3,0 g, 58% de rendimento).

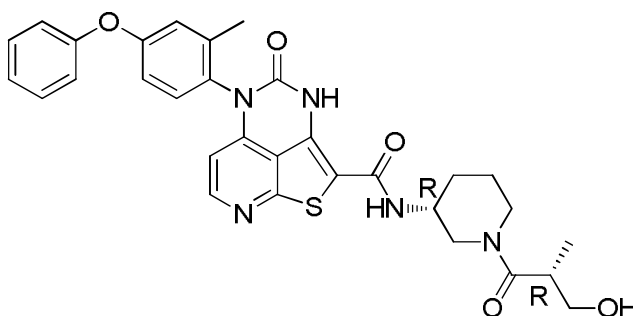
[002294] Etapas B:3-(4-Oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Uma solução de 3-(5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (180 mg, 0,314 mmol), ácido [2-(trifluorometil)fenil]borônico (90,0 mg, 0,474 mmol), Pd(dppf)Cl₂•C₂Cl₂ (30,0 mg, 0,0367 mmol) e Na₂CO₃ (85 mg, 0,80 mmol) em dioxano (7 mL) e H₂O (1 mL) foi espargida com N₂ e agitada a 120°C por 4 h. A reação foi resfriada e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto

do título como um sólido amarelo (150 mg, 75% de rendimento).

[002295] Etapa C: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(4-oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (150 mg, 0,235 mmol) em HCl aquoso saturado (2 mL) e MeOH (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 2 horas. A mistura reacional foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (110 mg, 87% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

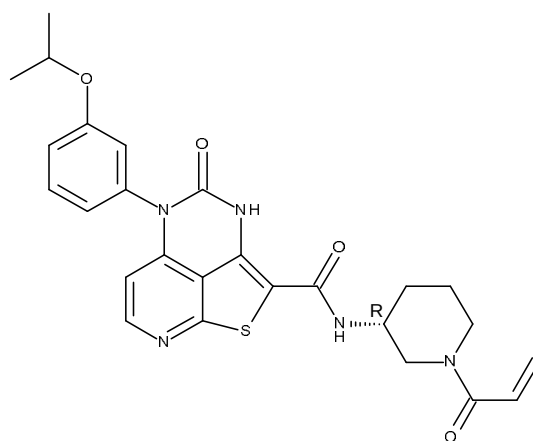
[002296] ETAPA D: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título (67 mg, 55% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{24}F_3N_5O_3S$, 591,6; m/z encontrada, 592,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,11 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13-7,99 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,54-7,34 (m, 4H), 6,86-6,65 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,70-5,58 (m, 1H), 4,51-4,10 (m, 1H), 4,06-3,88 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,15-2,89 (m, 1H), 2,81-2,56 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 1H).

Exemplo 564: N-((R)-1-((R)-3-Hidróxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002297] A uma solução de ácido (*R*)-3-hidróxi-2-metilpropanoico (35 mg, 0,28 mmol), HATU (106 mg, 0,279 mmol) e trietilamina (0,0521 mL, 0,347 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionada (*R*)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) (100 mg, 0,22 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (20 mg, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅S, 585,7; *m/z* encontrada, 586,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,06 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54-4,17 (m, 2H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,19-3,02 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 1H), 1,16-1,02 (m, 3H).

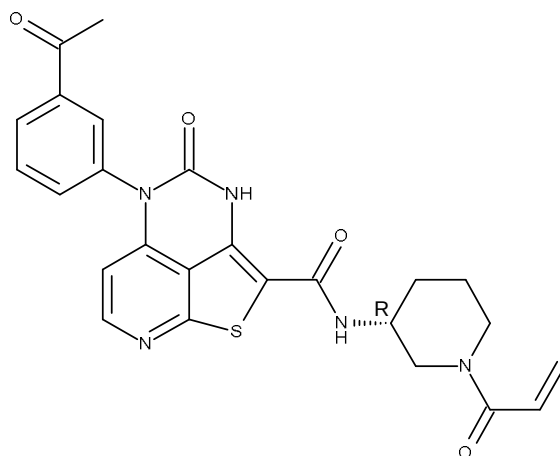
Exemplo 565: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002298] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 3-isopropoxianilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₄S, 505,6; *m/z* encontrada, 506,1⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,23 – 10,06 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 8,39 – 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H),

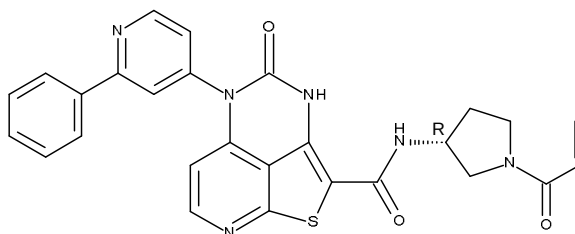
8,12 – 8,00 (m, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,87 – 6,72 (m, 1H), 6,15 – 6,07 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 6,06 – 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,74 – 5,65 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,67 – 4,56 (m, 1H), 4,53 – 4,16 (m, 1H), 4,11 – 3,93 (m, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 3,16 – 2,94 (m, 1H), 2,80 – 2,63 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 1,31 – 1,26 (m, 6H).

Exemplo 566: (R)-5-(3-Acetilfenil)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



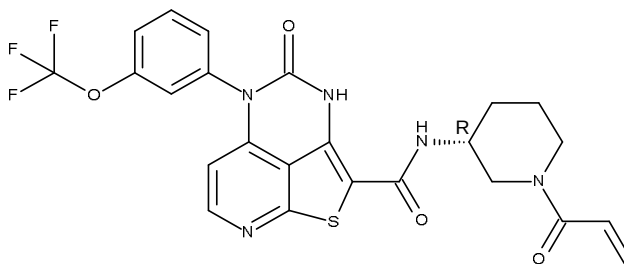
[002299] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 1-(3-aminofenil)etanona no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{23}N_5O_4S$, 489,6; m/z encontrada, 490,0+. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,31 – 10,12 (m, 1H), 8,38 – 8,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17 – 8,04 (m, 3H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 6,89 – 6,71 (m, 1H), 6,18 – 6,08 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 6,06 – 5,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,72 – 5,64 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,54 – 4,16 (m, 1H), 4,11 – 3,95 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,16 – 2,94 (m, 1H), 2,82 – 2,64 (m, 1H), 2,64 – 2,57 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,58 (m, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H).

Exemplo 567: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002300] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₂N₆O₃S, 510,6; m/z encontrada, 511,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,87-8,80 (m, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 4H), 6,66-6,52 (m, 1H), 6,30-6,22 (dd, J = 16,4, 2,9 Hz, 2H), 5,76-5,70 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,02-3,48 (m, 4H), 2,38-2,21 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H).

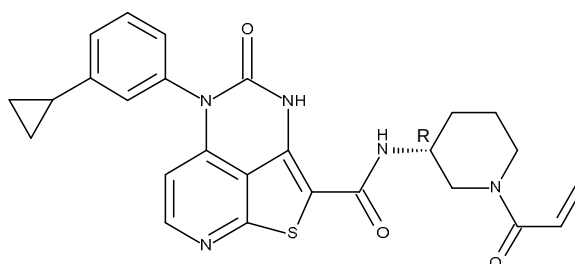
Exemplo 568: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002301] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

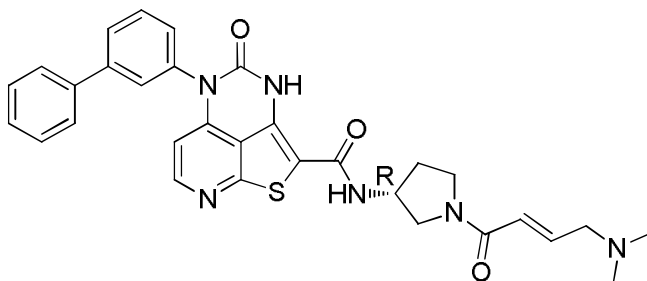
Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando 1-nitro-3-(trifluorometóxi)benzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenóxi-benzeno na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀F₃N₅O₄S, 531,5; m/z encontrada, 532,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,77-7,64 (m, 1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 6,87-6,70 (m, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 6,13-6,06 (m, 1H), 5,78-5,64 (m, 1H), 4,56-4,25 (m, 1H), 4,21-3,86 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H).

Exemplo 569: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002302] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-ciclopropilanilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₅N₅O₃S, 487,6; m/z encontrada, 488,9 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,31-8,22 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,25-6,13 (m, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 5,78-5,67 (m, 1H), 4,56-4,26 (m, 1H), 4,21-3,90 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,63-1,52 (s, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H)

Exemplo 570: (R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

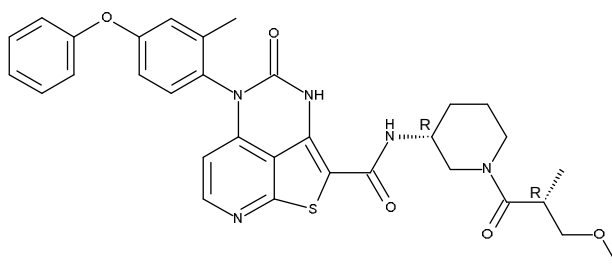


[002303] Etapa A: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando [1,1'-bifenil]-3-amina (Intermediário 46) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₂S, 455,53; *m/z* encontrada, 456,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,59 (m, 4H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,63-4,5,3 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H).

[002304] Etapa B: (R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (34 mg, 0,26 mmol), HATU (100 mg, 0,264 mmol) e trietilamina (111 mg, 1,11 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos, em seguida, (*R*)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,22 mmol) foi adicionada e foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash

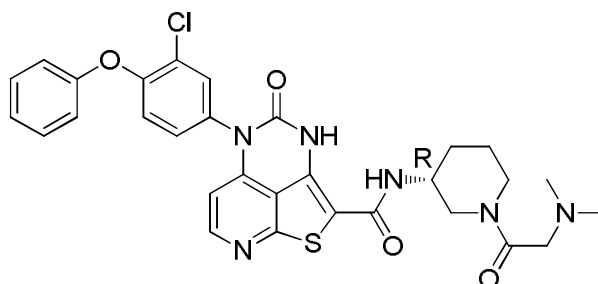
de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (78 mg, 99% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₃S, 566,7; m/z encontrada, 567,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,47 (s, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,85-6,69 (m, 1H), 6,58-6,41 (m, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,67-4,51 (m, 1H), 4,00-3,45 (m, 4H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 1H).

Exemplo 571: N-((R)-1-((R)-3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



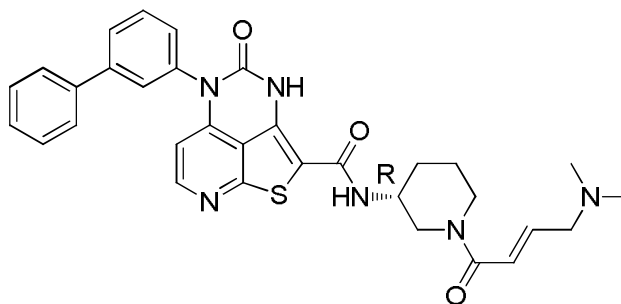
[002305] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G, no Exemplo 1, e usando (2R)-1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]-3-metóxi-2-metil-propan-1-ona (Intermediário 50) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G, para produzir o composto do título como um sólido amarelo (70 mg, 100% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₃N₅O₅S, 599,7; m/z encontrada, 600,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 3H), 6,94-6,87 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,96-3,71 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 3H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 1H), 1,06-0,91 (m, 3H)

Exemplo 572: (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002306] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando (R)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 581) e usando ácido 2-(dimetilamino)acético no lugar do ácido 3-hidroxiopropanoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}ClN_6O_4S$, 605,1; m/z encontrada, 606,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (s, 1H), 8,36-8,28 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,27-6,16 (m, 1H), 4,56-4,30 (m, 1H), 4,25-4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,56 (m, 2H), 3,15-2,97 (m, 1H), 2,91 – 2,75 (m, 7H), 2,11 – 1,49 (m, 4H).

Exemplo 573: (R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

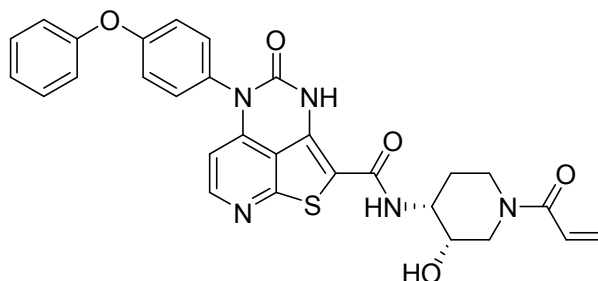


[002307] Etapa A: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-

hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando [1,1'-bifenil]-3-amina (Intermediário 46) no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₂S, 469,56; m/z encontrada, 470,3+.

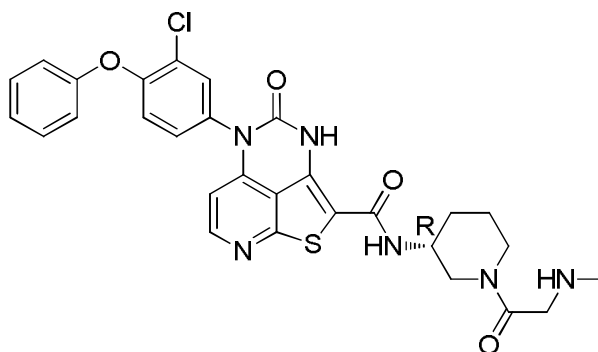
[002308] Etapa B: (*R,E*)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido (*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (52 mg, 0,40 mmol), HATU (152 mg, 0,400 mmol) e trietilamina (81 mg, 0,80 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionada (*R*)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (188 mg, 0,400 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (101 mg, 42,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₃S, 580,7; m/z encontrada, 581,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36-8,08 (m, 3H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 6,59-6,51 (m, 2H), 6,03-5,96 (m, 1H), 4,46-3,68 (m, 3H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,80-2,52 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 1H).

Exemplo 574: *N*-(*cis*)-1-Aciloil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002309] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Método 1, etapa I no Exemplo 1, e usando *N*-(*cis*-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 659). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,08 (m, 4H), 6,71 (dd, *J* = 16,9, 10,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,17 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 4,74 - 4,63 (m, 2H), 4,28 - 3,99 (m, 4H), 3,58 (s, 1H), 2,08 - 1,79 (m, 2H).

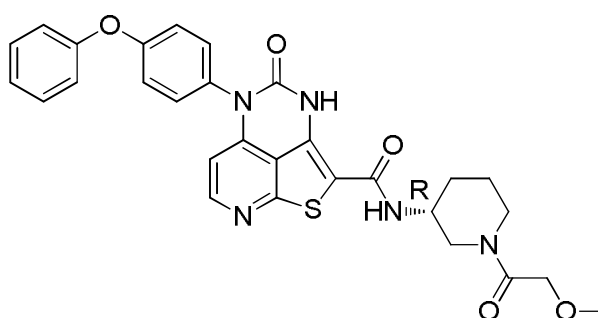
Exemplo 575: (*R*)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-*N*-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002310] Uma solução de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (61 mg, 0,32 mmol), HATU (123 mg, 0,323 mmol) e

triethylamina (136 mg, 1,35 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, (*R*)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 581) (150 mg, 0,27 mmol) foi adicionada e foi agitada por duas horas. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir um sólido branco. O sólido foi dissolvido em HCl 6 M/MeOH e então concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (101 mg, 99,4% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇ClN₆O₄S, 591,1; *m/z* encontrada, 591,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,42 (s, 1H), 8,36 – 8,27 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,46 – 7,28 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,25-6,15 (m, 1H), 4,52-4,21 (m, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,89-3,56 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,95-1,50 (m, 3H).

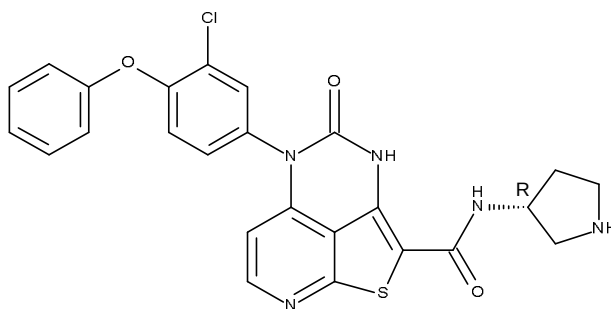
Exemplo 576: (*R*)-*N*-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002311] Em um frasco de micro-ondas foram adicionados (*R*)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) (200 mg, 0,412 mmol), ácido metoxiacético (57 mg, 0,62 mmol), THF (10 mL) e HATU (470 mg, 1,24 mmol). A reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 5 minutos. A reação foi

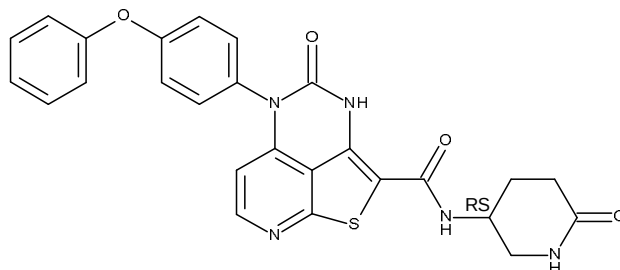
diluída com DCM e lavada com água. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (210 mg, 91% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₅S, 557,6; m/z encontrada, 557,2+. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,53 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,37 (q, *J* = 7,0, 6,4 Hz, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,21 - 7,02 (m, 3H), 6,05 (dd, *J* = 24,2, 5,5 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,66 - 3,51 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 1,97 - 1,54 (m, 4H).

Exemplo 577: (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



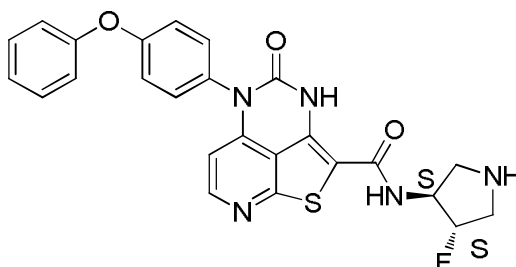
[002312] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₀ClN₅O₃S, 506,0; m/z encontrada, 506,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18-8,13 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H).

Exemplo 578: 4-Oxo-N-(6-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002313] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando cloridrato de 5-amino-piperidin-2-ona no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₅O₄S, 499,5; m/z encontrada, 500,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 8,41 – 8,30 (m, 1H), 7,49 – 7,09 (m, 10H), 6,26 – 6,15 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 3,73-3,70 (m, 3H), 3,60 (dd, *J* = 12,6, 5,7 Hz, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 2H).

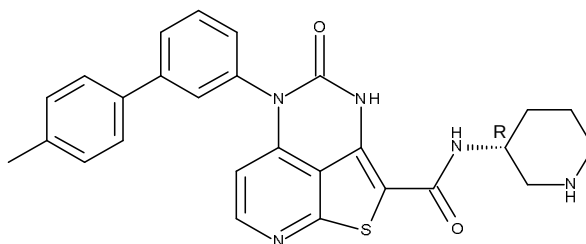
Exemplo 579: N-((3*S*,4*S*)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002314] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 506, etapas A-B, e usando 4-fenoxianilina e 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*tert*-butila para produzir um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₀FN₅O₃S, 489,5; m/z encontrada, 490,2⁺. RMN ¹H (500 MHz,

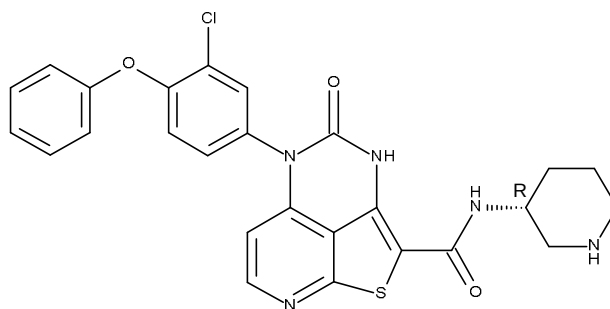
CDCl₃): δ 8,34 – 8,29 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,08 (m, 5H), 6,18 – 6,12 (m, 1H), 4,56 (ddd, *J* = 18,7, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 3,48 (ddd, *J* = 9,8, 6,8, 2,6 Hz, 1H), 3,28 – 3,08 (m, 6H), 2,89 (dt, *J* = 12,0, 3,4 Hz, 1H).

Exemplo 580: (R)-5-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002315] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 498, etapas A-C, e usando ácido p-tolilborônico no lugar do ácido (2,3-difluorofenil)borônico na etapa B. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,6; *m/z* encontrada, 484,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,83-7,72 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H).

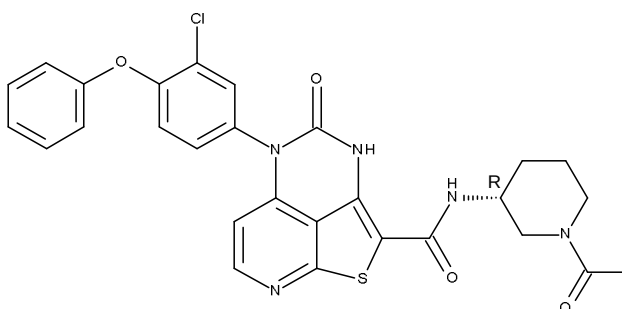
Exemplo 581: (R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002316] O composto do título foi preparado usando o procedimento

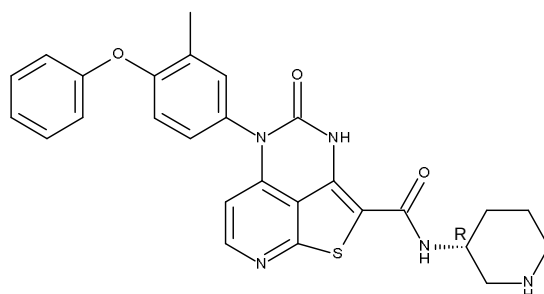
usando o Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, usando 3-cloro-4-fluoronitroanilina na etapa A e (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂ClN₅O₃S, 520,0; m/z encontrada, 520,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,11-8,01 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,02-5,91 (m, 1H), 4,03-3,87 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,70-1,48 (m, 2H).

Exemplo 582: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



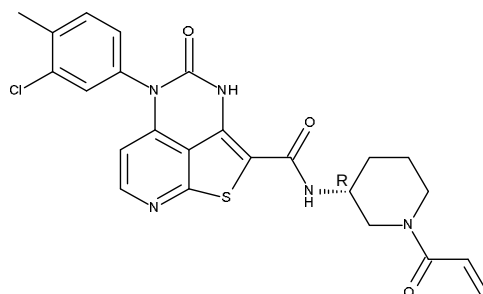
[002317] A uma solução de (R)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 581) (150 mg, 0,288 mmol) e uma quantidade catalítica de DMAP em DCM (25 mL) foi adicionado anidrido acético (35 mg, 0,35 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (96 mg, 59% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄ClN₅O₄S, 562,0; m/z encontrada, 562,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,36-8,26 (m, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,46-7,30 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,21 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,55-4,20 (m, 1H), 4,08 – 3,68 (m, 2H), 3,14 – 2,98 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,90-1,45 (m, 3H).

Exemplo 583: (R)-5-(3-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002318] O composto do título foi preparado usando um procedimento análogo ao Exemplo 1, etapas C-H, 3-metil-4-fenóxi-anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa C, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,53 – 8,48 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 7,28 – 7,23 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 3H), 6,51 – 6,46 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 2H), 2,37 – 2,31 (s, 3H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,95 – 1,72 (m, 2H).

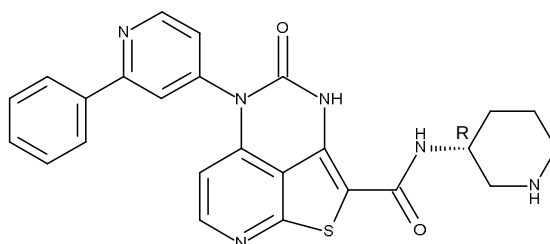
Exemplo 584: (R)-N-(1-Acrolilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002319] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 3-cloro-4-metilanilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{22}ClN_5O_3S$, 496,0;

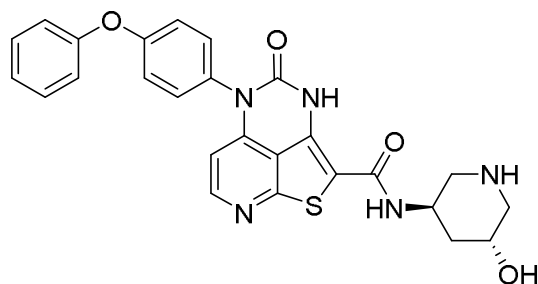
m/z encontrada, 496,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,22 (br, s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,83, 11,37 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,02, 8,08 Hz, 1H), 6,72 - 6,88 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,67 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 12,63 Hz, 1H), 4,43 - 4,53 (m, 0,5H), 4,17 - 4,26 (m, 0,5H), 3,94 - 4,10 (m, 1H), 3,72 - 3,86 (m, 1H), 2,91 - 3,16 (m, 1H), 2,60 - 2,84 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,73 (m, 1H), 1,33 - 1,51 (m, 1H).

Exemplo 585: (R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



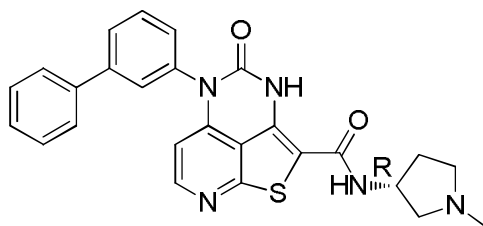
[002320] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; m/z encontrada, 471,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,90-8,78 (m, 1H), 8,35-8,25 (m, 1H), 8,09-8,01 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 4H), 6,30-6,16 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,76-1,57 (m, 2H).

Exemplo 2: *N*-((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002321] A uma solução de 3-hidróxi-5-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,5*R*)-*terc*-butila (Exemplo 611) (2700 mg, 4,49 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura ambiente foi adicionado TFA (75 mL) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (2000 mg, 88,9% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₄S, 501,6; m/z encontrada, 502,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 5H), 7,23 - 7,05 (m, 5H), 6,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,69 (tt, *J* = 11,8, 4,3 Hz, 1H), 4,30 (p, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,25 (ddt, *J* = 13,1, 3,0, 1,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 13,0, 1,8 Hz, 1H), 2,90 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,17 (dtd, *J* = 12,2, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 2,00 (bs, 1H), 1,89 (ddd, *J* = 13,3, 12,0, 2,5 Hz, 1H).

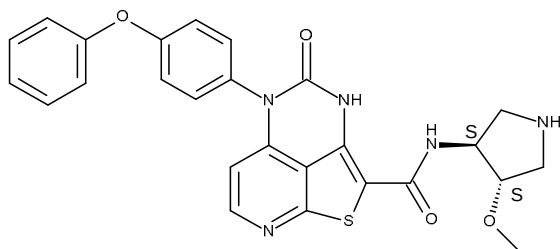
Exemplo 587: (*R*)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002322] Etapa A: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando [1,1'-bifenil]-3-amina (Intermediário 46) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₂S, 455,53; m/z encontrada, 456,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,76 – 7,59 (m, 4H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 6,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,63-4,5,3 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H).

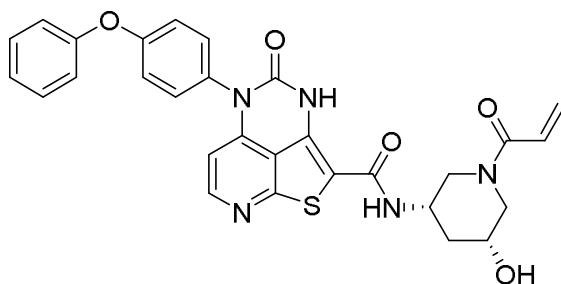
[002323] Etapa B: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,22 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H₂O) em metanol (15 mL) foi adicionado NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0,66 mmol) e ela foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura reacional foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (73 mg, 70% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₂S, 469,6; m/z encontrada, 470,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 4H), 7,47 – 7,38 (m, 3H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,67-4,50 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,30-2,15 (m, 1H).

Exemplo 588: *N*-((3*S*,4*S*)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002324] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (3*S*,4*S*)-3-amino-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G, e TFA no lugar de HCl na etapa H para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₄S, 501,6; m/z encontrada, 502,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 8,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 4H), 7,21 – 7,04 (m, 5H), 6,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 3,71 – 3,58 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,37 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H).

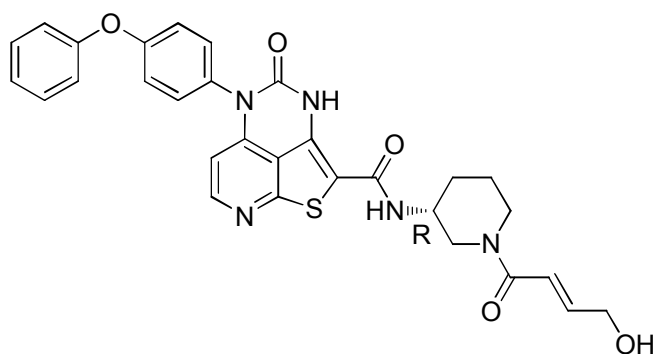
Exemplo 589: *N*-((3*R*,5*R*)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002325] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Método 1, etapa I no Exemplo 1 usando *N*-((3*R*,5*R*)-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 586). MS (ESI): massa calculada

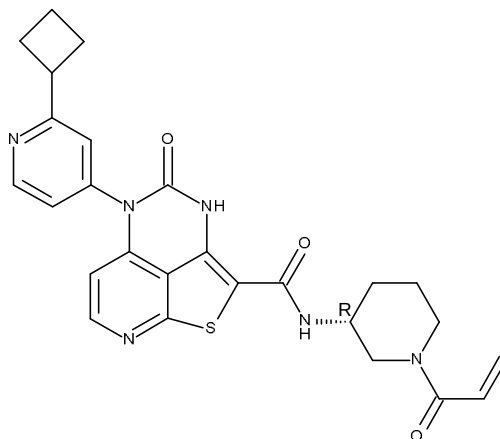
para $C_{29}H_{25}N_5O_5S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 7,34 (dt, $J = 36,4, 8,2$ Hz, 4H), 7,20 - 7,05 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,63 (dt, $J = 29,6, 14,1$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,07 - 6,02 (m, 1H), 5,88 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,74 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,36 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,05 (ept, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H).

Exemplo 590: (R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



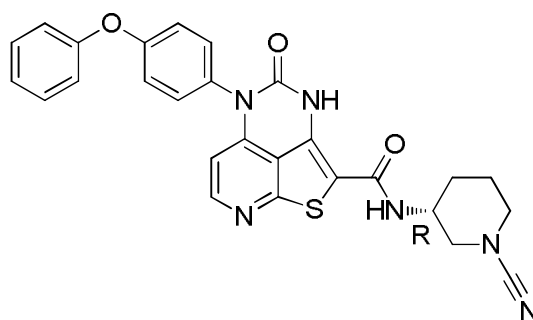
[002326] Em um frasco de micro-ondas foram adicionados (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) (300 mg, 0,618 mmol), ácido 4-hidróxi-but-2-enoico (95 mg, 0,92 mmol), DMF (7 mL) e HATU (705 mg, 1,85 mmol) e foi aquecido em micro-ondas a 100°C por 5 minutos. A reação foi diluída com DCM e lavada com água. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título (70 mg, 20% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_5S$, 569,6; m/z encontrada, 570,1⁺. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,44 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,06 (m, 5H), 6,65 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H).

Exemplo 591: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002327] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 2-ciclobutilpiridin-4-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{26}N_6O_3S$, 502,6; m/z encontrada, 503,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,74 – 8,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,34 – 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 6,24 – 6,16 (m, 2H), 5,78 – 5,67 (m, 1H), 4,59 – 4,29 (m, 1H), 4,23 – 3,90 (m, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 4H), 2,18 – 2,02 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,63 – 1,50 (m, 1H).

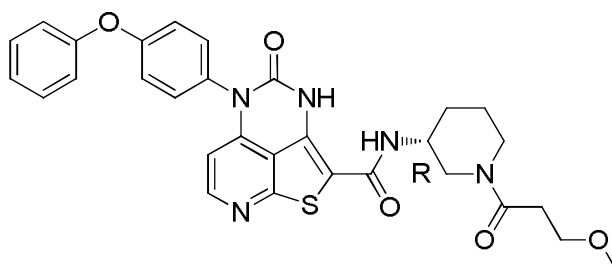
Exemplo 592: (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002328] Uma solução de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida

(Exemplo 860, 250 mg, 0,52 mmol), BrCN (65 mg, 0,62 mmol), e trietilamina (0,143 mL, 1,03 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (253 mg, 96,2% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₂N₆O₃S, 510,6; m/z encontrada, 511,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 4H), 6,10 (dd, J = 29,2, 6,5 Hz, 2H), 4,21 (ddq, J = 11,9, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 2H), 1,97 (ddt, J = 10,9, 7,4, 3,9 Hz, 2H), 1,81 (dddt, J = 36,2, 13,8, 9,4, 3,9 Hz, 2H), 1,62 (dtd, J = 12,9, 9,0, 3,9 Hz, 1H).

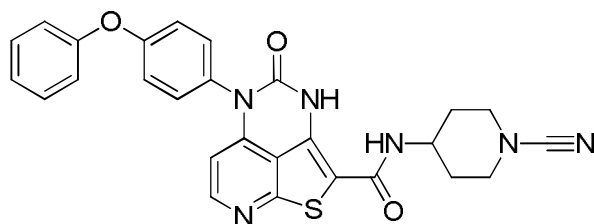
Exemplo 593: (R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002329] A uma solução de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) (300 mg, 0,618 mmol) em DCM (8 mL) a 0°C foi adicionada trietilamina (0,389 mL, 2,80 mmols), seguido por cloreto de 3-metoxipropanoila (70 mg, 0,57 mmol) e ela foi agitada a 0°C por 10 minutos. A reação foi arrefecida bruscamente com solução saturada aquosa de NaHCO₃, extraída em DCM, seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (295 mg,

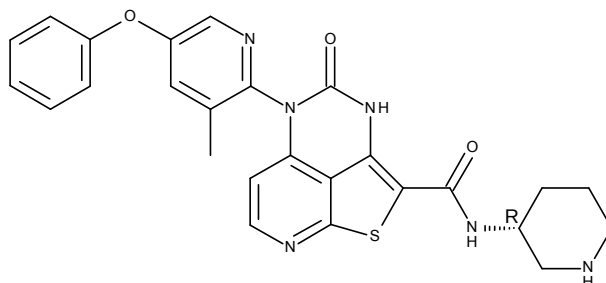
83,5% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_5S$, 571,7; m/z encontrada, 572,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (dd, $J = 7,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (dq, $J = 12,2, 4,4, 3,7$ Hz, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 5H), 6,19 - 6,10 (m, 2H), 5,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,90 - 3,55 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (td, $J = 18,1, 15,8, 9,4$ Hz, 1H), 3,04 (ept, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,76 (dt, $J = 14,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 1H), 2,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,06 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,65 (tdd, $J = 13,4, 10,4, 6,1$ Hz, 1H).

Exemplo 594: *N*-(1-Cianopiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002330] Uma solução de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-*N*-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 926) (350 mg, 0,721 mmol), BrCN (92 mg, 0,87 mmol), e trietilamina (0,20 mL, 1,4 mmol) em DCM (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título (360,5 mg, 97,96% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{22}N_6O_3S$, 510,6; m/z encontrada, 511,15⁺. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,32 (dd, $J = 6,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,08 (m, 7H), 6,20 - 6,15 (m, 1H), 4,05 (tt, $J = 11,3, 3,9$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,19 (td, $J = 12,8, 2,7$ Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,76 (td, $J = 12,2, 4,2$ Hz, 2H).

Exemplo 595: (R)-5-(3-Metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002331] Etapa A: 2-Cloro-4-[(3-metil-5-fenóxi-2-piridil)amino]piridina-3-carbonitrila. A um frasco de micro-ondas contendo uma barra de agitação, 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (1243 mg, 4,700 mmols), e 3-metil-5-fenóxi-piridin-2-amina (890 mg, 4,44 mmols) foram adicionados DPEPhos (102 mg, 0,190 mmol), Pd(OAc)₂ (46 mg, 0,21 mmol) e Cs₂CO₃ (2530 mg, 7,765 mmols). O frasco foi tratado com 1,4 dioxano (8 mL) com uma seringa, em seguida toda a mistura foi desgaseificada sob vácuo durante 1 minuto, e em seguida ventilada para nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida termicamente a 90°C por 16 h. A mistura reacional foi diluída com éter (100 mL) e filtrada para remover o carbonato de cério. A torta do filtro foi enxaguada com EtOAc (50 mL). Os orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, concentrados até a secura e tratados com DCM (50 mL). O material solúvel foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (230 mg, 14,5% de rendimento).

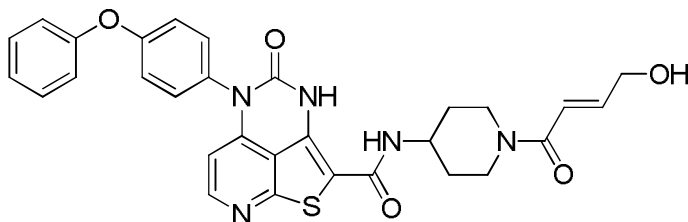
[002332] Etapa B: 3-(5-(3-Metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. Um frasco de micro-ondas contendo 2-cloro-4-[(3-metil-5-fenóxi-2-piridil)amino]piridina-3-carbonitrila (806 mg, 2,39 mmols), Cs₂CO₃ (2011 mg, 6,172 mmols) e dioxano (5 mL) foi vedado, e tratado com dioxano (5 mL) com uma seringa. À reação foi adicionado (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-

butila (Intermediário 22) (6,78 mmols), e ela foi desgaseificada sob vácuo, ventilada para N₂ e aquecida a 122°C por uma hora. A mistura reacional foi tratada com CDI sólido (2000 mg, 12,33 mmols) em uma porção, novamente vedada e agitada a 70°C por 60 min. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e DCM (100 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e a camada orgânica foi coletada. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL) e os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄ anidro, foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma espuma laranja (712 mg, 49,5% de rendimento).

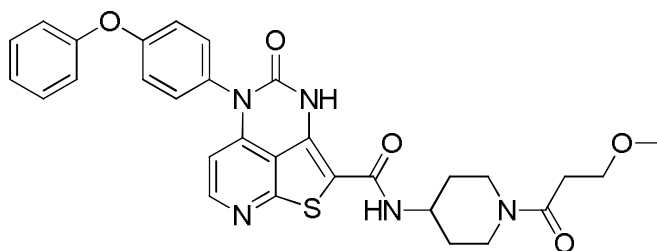
[002333] Etapa C:(R)-5-(3-Metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

Uma solução de 3-(5-(3-metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila (710 mg, 1,18 mmol) em dioxano (5 mL) foi tratada com HCl 4 M-dioxano (5 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. A reação foi, em seguida, tratada lentamente com éter (15 mL) e a suspensão resultante foi agitada por 10 min à temperatura ambiente, filtrada e seca sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo (672 mg, 99,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; m/z encontrada, 501,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,58 – 8,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,25 – 8,21 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 6,48 – 6,44 (dd, J = 6,5, 0,9 Hz, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 2,28 – 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 2H).

Exemplo 596: (E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

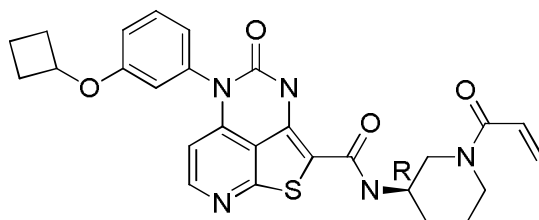


[002334] Em um frasco de micro-ondas foram adicionados 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 926) (300 mg, 0,618 mmol), ácido 4-hidróxi-but-2-enoico (95 mg, 0,93 mmol), DMF (7 mL) e HATU (705 mg, 1,85 mmol). A reação foi aquecida em micro-ondas a 100°C por 5 minutos. A reação foi diluída com DCM e lavada com água. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (61,5 mg, 17,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₅S, 569,6; m/z encontrada, 570,10+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 9,3, 2,6 Hz, 2H), 7,24 - 7,09 (m, 5H), 6,88 (dt, J = 15,2, 3,8 Hz, 1H), 6,59 (dt, J = 15,3, 2,1 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 3,8, 2,1 Hz, 2H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,23 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,06 (t, J = 15,7 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 12,4 Hz, 1H). Exemplo 597: N-(1-(3-Metoxipropanoil)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002335] A uma solução de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-*N*-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 926) (300 mg, 0,618 mmol) em DCM (8 mL) a 0°C foi adicionado trietilamina (0,389 mL, 2,80 mmols), seguido por cloreto de 3-metoxipropanoíla (70 mg, 0,57 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 10 minutos. A reação foi arrefecida bruscamente com solução aquosa de NaHCO₃ saturada e extraída em DCM. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (207,3 mg, 58,7% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₉N₅O₅S, 571,7; *m/z* encontrada, 572,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,48 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,08 (m, 5H), 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,97 – 5,91 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,18 (tdt, *J* = 11,5, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,2, 6,7 Hz, 1H), 3,71 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 2,76 (td, *J* = 13,0, 2,9 Hz, 1H), 2,63 (td, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 2H), 2,13 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 1,46 (dd, *J* = 12,6, 4,1 Hz, 2H).

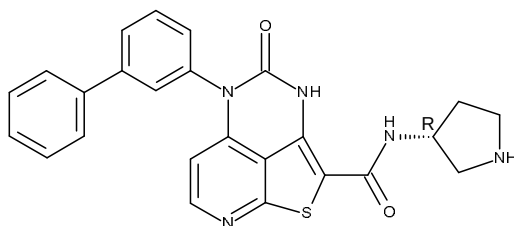
Exemplo 598: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-3-amino-4-((3-ciclobutoxifenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida.



[002336] O composto do título foi preparado usando os métodos análogos ao Exemplo 33, etapas A-D, e usando 3-nitrofenol e bromociclobutano no lugar de 4-nitrofenol e 2-iodopropano na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₇N₅O₄S, 517,6; *m/z* encontrada, 518,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H),

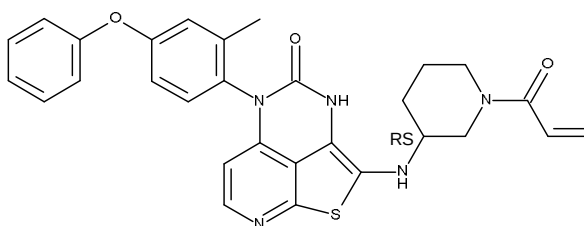
7,09-6,89 (m, 3H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,78-5,63 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,57-3,86 (m, 3H), 3,24-3,09 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 2H), 2,18-1,99 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H).

Exemplo 599: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002337] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-fenilanilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₂S, 455,14; m/z encontrada, 456,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,76-7,59 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,63-4,5,3 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,47-3,34 (m, 2H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 1H).

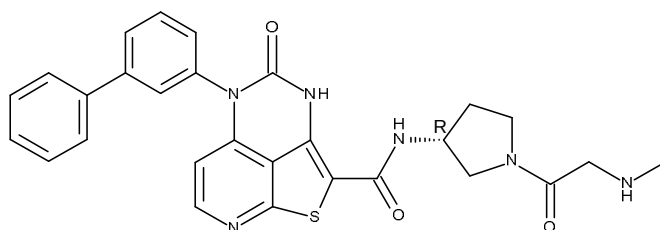
Exemplo 600: 2-((1-Aciloilpiperidin-3-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[002338] A uma solução de 2-amino-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-

tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5*H*)-ona (Intermediário 56, 100 mg, 0,257 mmol) e prop-2-enoilpiperidin-3-ona (Intermediário 79) (47,2 mg, 0,308 mmol) em metanol anidro (4 mL) foi adicionado ácido acético (0,05 mL) à temperatura ambiente sob N₂ e foi agitada por uma hora. À mistura reacional foi adicionado complexo de BH₃-piridina (35,8 mg, 0,386 mmol) à temperatura ambiente e ela foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente sob N₂. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (51 mg, 33% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₃S, 525,6; m/z encontrada, 526,4 ⁺.

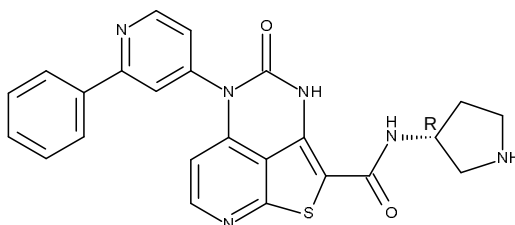
Exemplo 601: (R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)- N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002339] (R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida foi preparado usando o Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 3-fenilanilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C. O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75 usando ácido 2-[*tert*-butoxicarbonil(metil)amino]acético (Intermediário 21) seguido por tratamento de sólido purificado com HCl 6N/MeOH e purificação por cromatografia em coluna, eluindo com água (0,1% de HCOOH)/MeOH para fornecer um composto desejado como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₃S, 526,6; m/z encontrada, 527,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,48 (s, 1H), 8,31-8,22 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,75-7,57 (m, 4H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,23-6,08 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H),

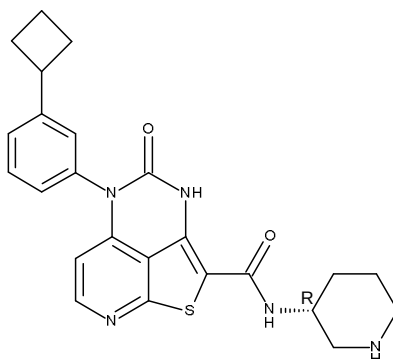
3,92-3,87 (m, 2H), 3,84-3,61 (m, 2H), 3,60-3,39 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 3H), 2,38-2,02 (m, 2H).

Exemplo 602: (R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002340] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀N₆O₂S, 456,5; m/z encontrada, 457,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆ e CD₃OD) δ 8,77-8,74 (m, 1H), 8,09-8,06 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,03-5,98 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H).

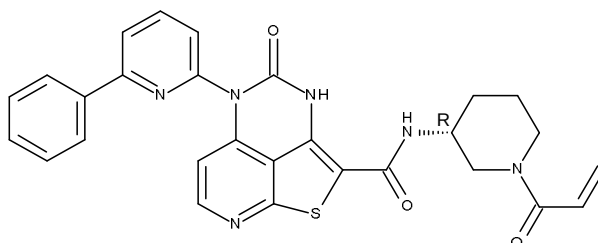
Exemplo 603: (R)-5-(3-Ciclobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002341] O composto do título foi preparado usando os procedimentos encontrados no Exemplo 534, etapas A-B. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₅N₅O₂S, 447,6; m/z encontrada, 448,1⁺. RMN ¹H (500

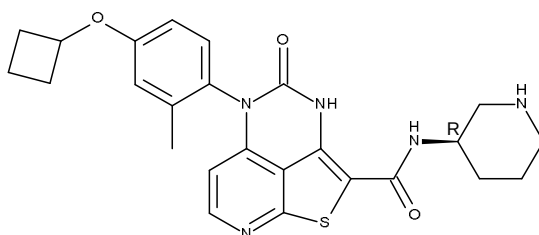
MHz, CD₃OD(δ 8,53 – 8,46 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,33 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 6,44 – 6,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,57 – 3,51 (dd, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 3,06 – 2,97 (m, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 3H), 1,94 – 1,77 (m, 3H).

Exemplo 604: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002342] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 6-fenilpiridin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; m/z encontrada, 525,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆(δ 10,24 (s, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 8,20-8,07 (m, 3H), 8,06-8,02 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 6,82-6,69 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 4,50-4,09 (m, 1H), 4,09-3,88 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 1H).

Exemplo 605: (R)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



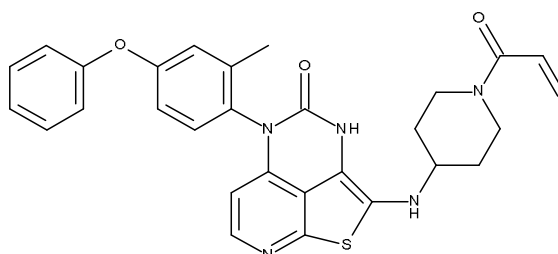
[002343] Etapa A: 3-(3-Amino-4-((4-ciclobutóxi-2-metilfenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila. A um tubo vedado contendo 2-cloro-4-((4-ciclobutóxi-2-metilfenil)amino)nicotinonitrila (Intermediário 34, 481 mg, 1,53 mmol) foi adicionada uma solução 0,5 M de 3-(2-mercaptoacetamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (Intermediário 22) (3,68 mL, 1,84 mmol) em dioxano. A suspensão foi aquecida no tubo vedado em um bloco de alumínio a 150°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi resfriada em um banho-maria para produzir o composto do título (845 mg), que foi usado diretamente na reação seguinte sem qualquer extração.

[002344] Etapa B: 3-(5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila. Ao 3-(3-amino-4-((4-ciclobutóxi-2-metilfenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (845 mg, 1,53 mmol) em dioxano foi adicionado CDI (0,994 g, 6,13 mmol). O tubo foi vedado, foi evacuado e reabastecido com argônio duas vezes. A mistura foi aquecida a 150°C por 10 minutos, em seguida, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa de HCl 1 M (50 mL), seguido de solução aquosa de NaCl saturada (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido castanho (524,5 mg, 59% de rendimento).

[002345] Etapa C: (*R*)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-(5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-

tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (521,4 mg, 0,903 mmol) em dioxano (4 mL) foi adicionado HCl 4 M em dioxano (4 mL) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada até a secura e o sólido foi seco sob vácuo para produzir um pó castanho (556,9 mg). 100 mg da amostra foram purificados por cromatografia em coluna flash para produzir um pó castanho (70,6 mg). O material foi novamente purificado por RP-HPLC e as frações reunidas foram parcialmente concentradas para remover C₃CN, em seguida, elas foram alcalinizadas com solução aquosa de NaHCO₃, e extraídas duas vezes com DCM. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi seco sob vácuo a 60°C para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (31,3 mg). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₇N₅O₃S, 477,6; m/z encontrada, 478,2+. RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMIO-d(δ 8,33 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 3,03, 8,59 Hz, 1H), 6,13 - 6,24 (m, 1H), 5,99 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 4,67 (quin, J = 7,07 Hz, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 1H), 3,08 (d, J = 12,13 Hz, 1H), 2,72 - 2,91 (m, 3H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 2,14 - 2,26 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,66 - 1,95 (m, 6H), 1,50 - 1,63 (m, 1H).

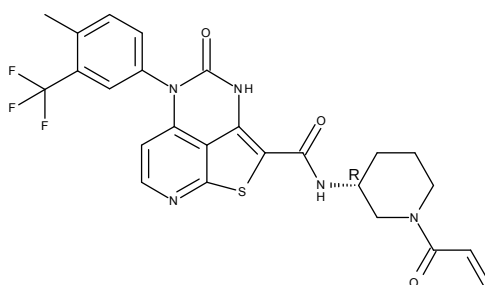
Exemplo 606: 2-((1-Aciloilpiperidin-4-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[002346] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 600, usando 1-prop-2-enoilpiperidin-4-ona (Intermediário 80). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₅O₃S, 525,6; m/z encontrada, 526,5⁺. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆(δ 7,96 (d, J = 5,4 Hz,

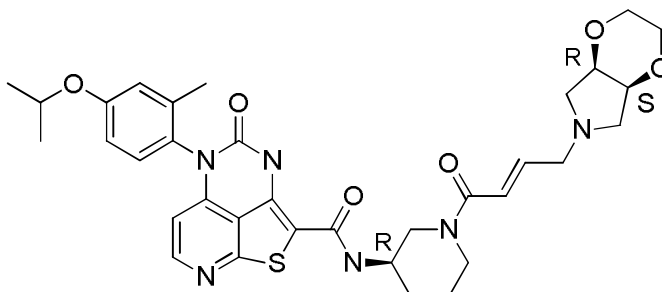
1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,12-6,00 (m, 1H), 5,70 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 4,94-4,78 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H).

Exemplo 607: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



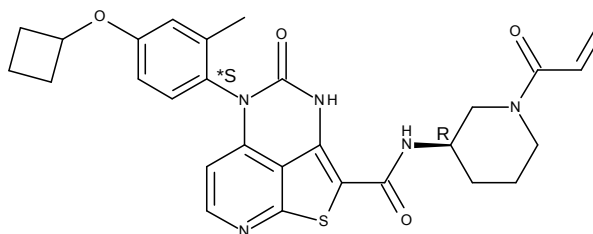
[002347] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 4-metil-3-(trifluorometil)anilina no lugar de 3-ciclobutylanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{22}F_3N_5O_3S$, 529,5; m/z encontrada, 530,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,23 (br, s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,06 - 8,17 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 6,72 - 6,88 (m, 1H), 6,11 (d, $J = 16,67$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J = 2,27, 10,36$ Hz, 1H), 4,43 - 4,54 (m, 0,5H), 4,16 - 4,26 (m, 0,5H), 3,96 - 4,10 (m, 1H), 3,73 - 3,86 (m, 1H), 2,92 - 3,17 (m, 1H), 2,61 - 2,83 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 1,89 - 1,99 (m, 1H), 1,73 - 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,74 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

Exemplo 608: 5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-((*R*)-1-((*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoil)pipe-ridin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002348] O composto do título foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo 33, etapas A-D, usando ácido (*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoico (Intermediário 72) na etapa D. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₄₀N₆O₆S, 660,8; *m/z* encontrada, 661,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,98-6,87 (m, 2H), 6,80-6,56 (m, 2H), 6,04-5,96 (m, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,20-3,84 (m, 5H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,58-3,32 (m, 4H), 3,24-3,05 (m, 1H), 3,04-2,72 (m, 5H), 2,13-1,97 (m, 4H), 1,92-1,65 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 6H).

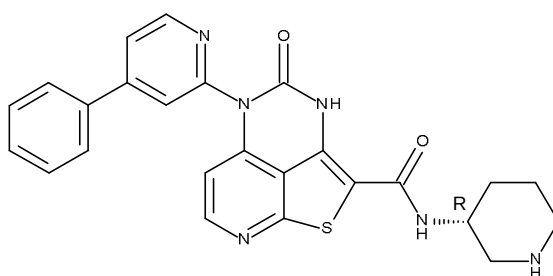
Exemplo 609: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**S*)-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002349] (*R*)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 605) foi purificada pelo método de resolução quiral, A, para obter o atropisômero **S*, seguido da etapa H no Exemplo 1, Método 1, para produzir

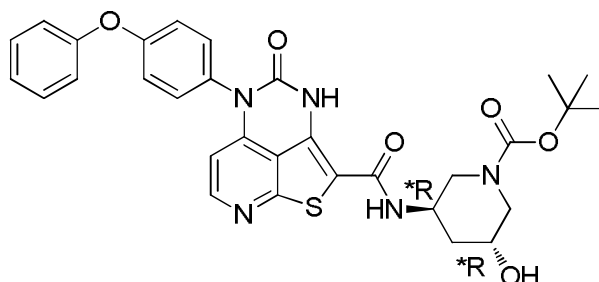
o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{29}N_5O_4S$, 531,6; m/z encontrada, 532,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 6,74 - 6,88 (m, 2H), 6,21 (dd, J = 3,03, 16,67 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 5,74 (t, J = 8,59 Hz, 1H), 4,75 (quin, J = 7,07 Hz, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 0,5H), 4,26 - 4,36 (m, 0,5H), 4,14 - 4,23 (m, 0,5H), 3,90 - 4,05 (m, 1,5H), 3,11 - 3,24 (m, 1H), 2,82 - 2,98 (m, 1H), 2,43 - 2,56 (m, 2H), 2,01 - 2,24 (m, 6H), 1,82 - 1,93 (m, 2H), 1,68 - 1,82 (m, 2H), 1,52 - 1,68 (m, 1H).

Exemplo 610: (R)-4-Oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



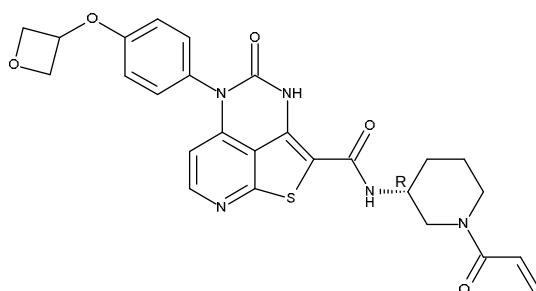
[002350] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-fenilpiridin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C e usando (3R)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z encontrada, 471,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,75-8,66 (m, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 3H), 6,28-6,22 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,86-1,67 (m, 2H).

Exemplo 4: 3-Hidróxi-5-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3R,5R)-terc-butila



[002351] A um frasco seco foram adicionados 3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5R)-terc-butila (Intermediário 04) (2,00 g, 7,91 mmols), di-isopropiletilamina (3,778 mL, 21,58 mmols) e THF (29 mL) e foi resfriado até 0°C. Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40) (3,035 g, 7,194 mmols) foi adicionado por gotejamento a 0°C. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, ela foi bruscamente arrefecida com solução saturada de NaHCO₃, extraída com DCM e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (2880 mg, 66,5% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₆S, 601,7; m/z encontrada, 602,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,48 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (dt, J = 13,9, 5,7 Hz, 2H), 7,22 – 7,08 (m, 5H), 6,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,24 (s, 1H), 2,00– 1,75 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Exemplo 612: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



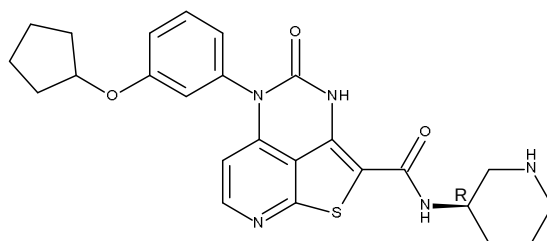
[002352] Etapa A: 5-(4-(Oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 534, etapa A, e usando 4-(oxetan-3-ilóxi)anilina e 2-sulfanilacetato de metila no lugar de 3-ciclobutilanilina e (3R)-3-[(2-sulfanilacetil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 22) para produzir o composto do título (2,093 g, 88,07% de rendimento).

[002353] Etapa B: 5-(4-(Oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de lítio. A um frasco de fundo redondo foram adicionados 5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (2,0 g, 5,0 mmols) e THF (40 mL) e, sob agitação, foram adicionados 2,0 equivalentes de LiOH (solução 2 M, 5,033 mL, 10,07 mmols). Após 20 MeOH (10 mL) foi adicionado e ele foi aquecido a 60°C por duas horas, em seguida, água (10 mL) foi adicionada e ele foi aquecido a 70°C por 30 min, em seguida aquecido a 60°C por 4 h e ficou de um dia para o outro à temperatura ambiente. No dia seguinte, ele foi aquecido a 60°C durante 6 h a mais e foi deixado resfriar até a temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e foi evaporada até a secura várias vezes com MeOH para remover o excesso de solventes. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 mL) e o produto foi precipitado usando éter (~800 mL). O precipitado foi coletado por filtração e seco para produzir o composto do título como um sólido marrom (2,007 g, 102,4% de rendimento).

[002354] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de 40 mL foram adicionados 5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de lítio (250 mg, 0,64 mmol), 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), THF (3,0 mL) e di-isopropiletilamina (1,0 mL, 6,4 mmols) e, durante a agitação à temperatura ambiente, foi adicionado

anidrido 1-propanofosfônico (1,28 mL, 1,93 mmol) e foi agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com EtOAc (3 x) e DCM. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash, em seguida, por HPLCA básica para produzir o composto do título como um sólido amarelo (43 mg, 13% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₅N₅O₅S, 519,6; m/z encontrada, 520,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,79 – 6,63 (m, 1H), 6,10 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,70 – 5,59 (m, 1H), 5,31 – 5,22 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 2H), 4,68 – 4,60 (m, 2H), 4,45 (d, *J* = 14,6 Hz, 0,5H), 4,21 (d, *J* = 12,3 Hz, 0,5H), 4,08 (d, *J* = 13,2 Hz, 0,5H), 3,95 – 3,81 (m, 1,5H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,55 – 1,43 (m, 1H).

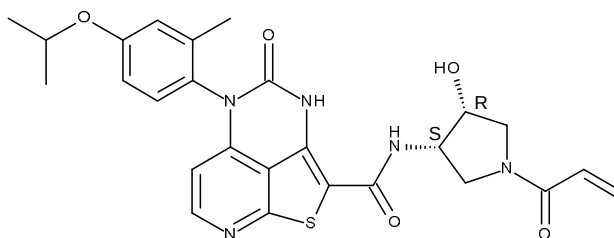
Exemplo 613: (R)-5-(3-(Ciclopentilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002355] O composto do título foi preparado usando métodos análogos ao Exemplo 33 usando 3-nitrofenol e bromociclopentano nas etapas A-C para produzir 2-cloro-4-((3-ciclopentilfenil)amino)nicotinonitrila. Isso foi submetido ao Método 1, etapas C-H, no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₇N₅O₃S, 477,6; m/z encontrada, 478,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,50 (s, 1H), 8,39-8,35 (m, 1H), 7,57-7,48 (m,

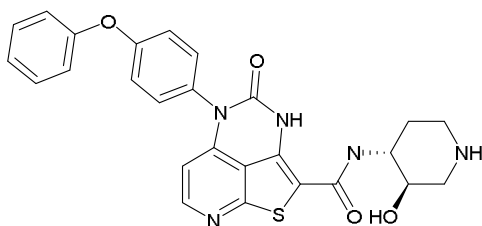
1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,20-6,15 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 4H), 1,90-1,78 (m, 6H), 1,72-1,63 (m, 2H).

Exemplo 614: N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002356] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 33 usando (3S,4R)-3-amino-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa de referência G, para produzir o composto do título MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₇N₅O₅S, 521,6; m/z encontrada, 522,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 7,01-6,85 (m, 2H), 6,70-6,50 (m, 1H), 6,38-6,20 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,83-5,69 (m, 1H), 4,74-4,36 (m, 3H), 4,13-3,47 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,42-1,30 (m, 6H).

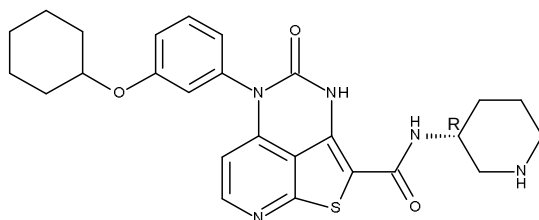
Exemplo 5: N-(trans-3-Hidroxi-piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002357] A uma solução de 3-hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-*terc*-butila (Exemplo 617) (1200 mg, 2,00 mmol) em

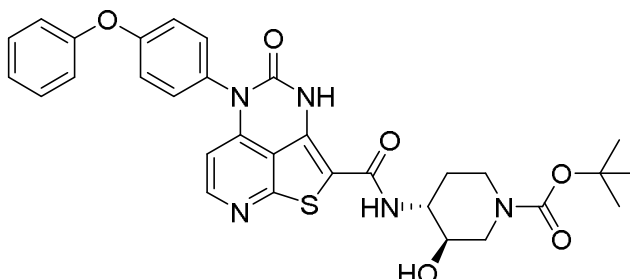
DCM (20 mL) à temperatura ambiente foi adicionado TFA (34 mL) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (905 mg, 90,5% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₄S, 501,6; m/z encontrada, 502,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,30 – 8,21 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,41 (tt, J = 18,0, 8,9 Hz, 4H), 7,29 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,16 (ddt, J = 27,3, 18,8, 9,9 Hz, 3H), 6,16 – 6,07 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,55 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 5H), 3,07 (dd, J = 20,2, 10,1 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H).

Exemplo 616: (R)-5-(3-(Ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



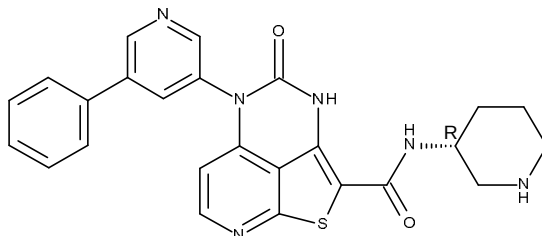
[002358] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando metanossulfonato de ciclo-hexila e 3-nitrofenol no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₉N₅O₃S, 491,6; m/z encontrada, 492,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,48-7,33 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 2H), 5,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,69-2,49 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 3H).

Exemplo 6: 3-Hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-*terc*-butila.



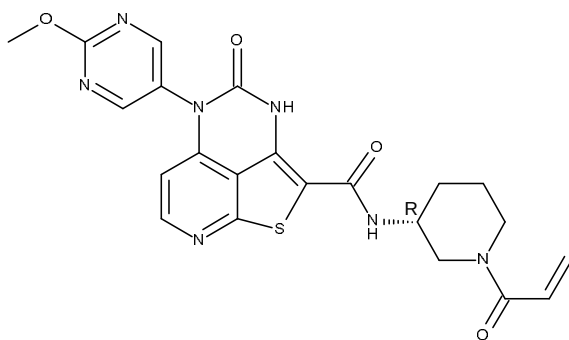
[002359] A um frasco seco foram adicionados trans-4-amino-1-boc-3-hidroxipiperidina (1,00 g, 4,62 mmols), di-isopropiletilamina (2,207 mL, 12,61 mmols) e THF (17 mL) e este foi resfriado até 0°C. Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40) (1,773 g, 4,203 mmols) foi adicionado por gotejamento a 0°C. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, ela foi bruscamente arrefecida com solução saturada de NaHCO₃, extraída com DCM e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título. (1700 mg, 67,2% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₆S, 601,7; m/z encontrada, 602,0+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 6H), 6,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 10,1, 5,0 Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,04 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

Exemplo 618: (R)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002360] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 5-fenilpiridin-3-amina na etapa C e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; m/z encontrada, 471,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,97-8,91 (m, 1H), 8,61-8,53 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 8,21-8,16 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H).

Exemplo 619: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

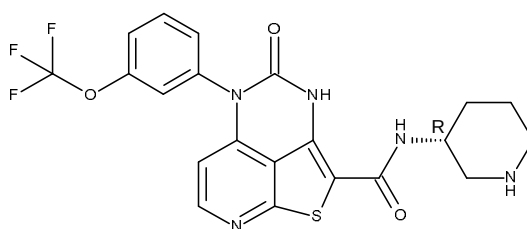


[002361] Etapa A: 2-Fenoxipirimidin-5-amina. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-B no Exemplo 1, e usando 2-cloro-5-nitro-pirimidina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, para produzir o composto do título.

[002362] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O

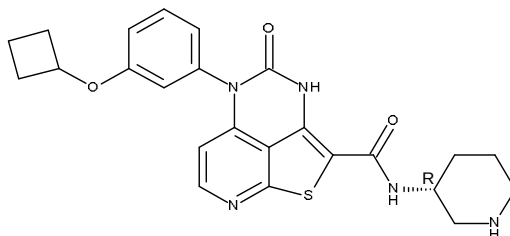
composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1 usando 2-fenoxipirimidin-5-amina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₁N₇O₄S, 479,5; m/z encontrada, 480,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,71 (s, 2H), 8,35-8,30 (m, 1H), 6,83-6,68 (m, 1H), 6,34-6,24 (m, 1H), 6,22-6,12 (m, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 4,45-3,75 (m, 6H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H).

Exemplo 620: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002363] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-H no Exemplo 1, e usando 1-nitro-3-(trifluorometóxi)benzeno no lugar de 2-metil-1-nitro-4-fenóxi-benzeno na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₈F₃N₅O₃S, 477,5; m/z encontrada, 478,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,04 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 5,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,71-1,52 (m, 2H).

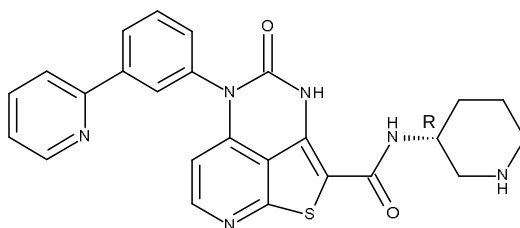
Exemplo 621: (R)-5-(3-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002364] Etapa A:1-Ciclobutóxi-3-nitrobenzeno. O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 33, etapa A e usando 3-nitrofenol e bromociclobutano no lugar de 4-nitrofenol e 2-iodo-propano.

[002365] Etapa B:(R)-5-(3-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando os métodos análogos ao Método 1, Exemplo 1, etapas B – H. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{25}N_5O_3S$, 463,6; m/z encontrada, 464,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,46 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,05-6,89 (m, 3H), 6,16-6,08 (m, 1H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,20-1,97 (m, 4H), 1,90-1,65 (m, 4H).

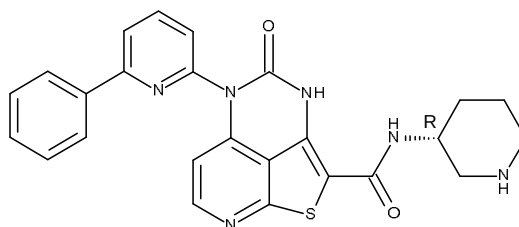
Exemplo 622: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002366] O composto do título foi preparado usando o procedimento encontrado no Exemplo 540, etapas A-B. MS (ESI): massa calculada

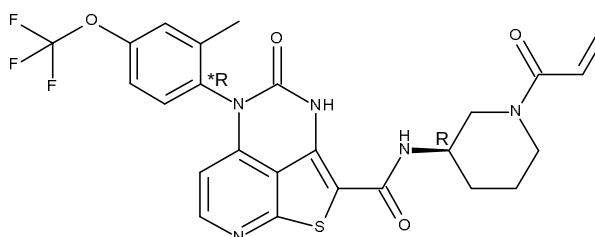
para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z encontrada, 471,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,8,92-8,88 (m, 1H), 8,77-8,66 (m, 1H), 8,52-8,40 (m, 2H), 8,25-8,05 (m, 3H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,89 -7,80 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,38- 4,25 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,93-1,75 (m, 2H).

Exemplo 623: (R)-4-Oxo-5-(6-fenilpiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



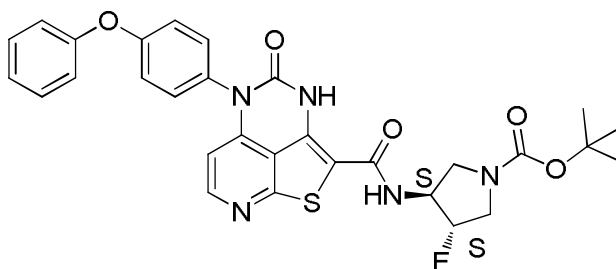
[002367] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-fenilanilina no lugar de 2-metil-4-fenóxi-anilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{22}N_6O_2S$, 470,5; m/z encontrada, 471,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,31-8,27 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 2H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 6,24-6,19 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,76-1,57 (m, 2H).

Exemplo 624: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002368] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 505, exceto que o atropisômero **R* foi obtido. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂F₃N₅O₄S, 545,5; m/z encontrada, 546,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H), 6,73 - 6,87 (m, 1H), 6,21 (dd, *J* = 3,28, 16,93 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 5,56 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 8,34 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 2,53 Hz, 0,5H), 4,31 (d, *J* = 12,63 Hz, 0,5H), 4,14 - 4,23 (m, 0,5H), 3,88 - 4,07 (m, 1,5H), 3,15 - 3,26 (m, 1H), 2,81 - 3,02 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,02 - 2,14 (m, 1H), 1,83 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,84 (m, 1H), 1,50 - 1,66 (m, 1H).

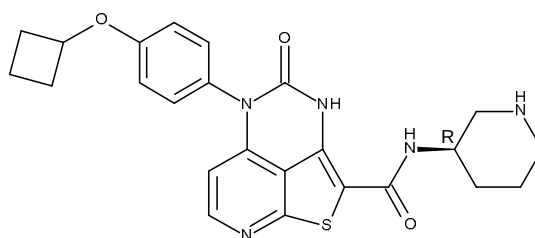
Exemplo 625: 3-Fluoro-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butila.



[002369] A um frasco seco foram adicionados 3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butila (241 mg, 1,185 mmol), di-isopropiletilamina (0,622 mL, 3,56 mmols) e THF (5 mL) e foi resfriado até 0°C. Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40) (0,500 g, 1,18 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0°C. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, ela foi bruscamente arrefecida com solução saturada de NaHCO₃, extraída com DCM e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (480 mg, 69% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈FN₅O₅S, 589,6; m/z encontrada, 590,2+. RMN ¹H (500

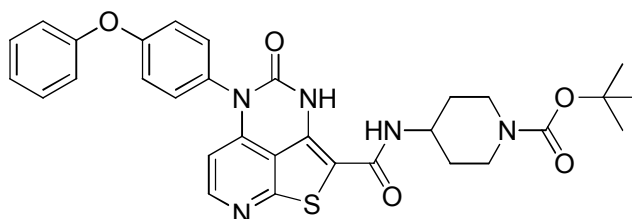
MHz, CDCl₃): δ 9,56 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 4H), 7,21 – 7,05 (m, 5H), 6,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 12,1, 5,8 Hz, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 3H), 3,55 – 3,43 (m, 1H), 1,41 (t, J = 4,6 Hz, 9H).

Exemplo 626: (R)-5-(4-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002370] O composto do título foi preparado usando métodos análogos ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, usando 4-ciclobutoxianilina na etapa A e (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₅N₅O₃S, 463,6; m/z encontrada, 464,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,09 Hz, 2H), 6,16 (d, J = 5,56 Hz, 1H), 4,77 (quin, J = 7,07 Hz, 1H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 3,79, 11,87 Hz, 1H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 2,87 - 3,00 (m, 2H), 2,46 - 2,57 (m, 2H), 2,02 - 2,23 (m, 4H), 1,67 - 1,94 (m, 4H).

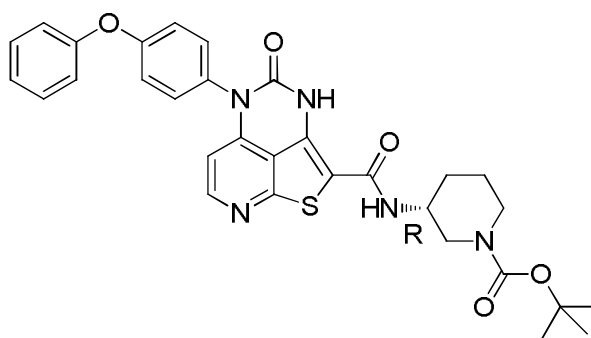
Exemplo 627: 4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila.



[002371] A um frasco seco a 0°C contendo 4-amino-1- Boc-piperidina (1,62 g, 7,82 mmols), di-isopropiletilamina (3,74 mL, 21,3 mmols), e

THF (28 mL) foi adicionado por gotejamento cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40) (3,00 g, 7,11 mmols). A reação foi monitorada por LCMS. Quando a reação foi concluída, a mesma foi arrefecida bruscamente com solução saturada de NaHCO₃, ela foi extraída com DCM e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (3800 mg, 91,2% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅S, 585,7; m/z encontrada, 585,9⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,46 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,23 – 7,07 (m, 5H), 6,15 (dd, *J* = 5,7, 1,9 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,10 (qt, *J* = 12,0, 8,2, 7,3 Hz, 3H), 2,90 (t, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,07 – 1,97 (m, 2H), 1,47 (s, 11H).

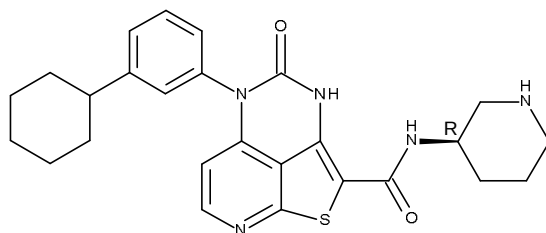
Exemplo 628: 3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butila.



[002372] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Exemplo 627, usando (*R*)-1-Boc-3-aminopiperidina, etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₅S, 585,7; m/z encontrada, 586,0⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,48 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 2H), 7,22 – 7,07 (m, 5H), 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (p, *J* = 6,6, 6,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,73

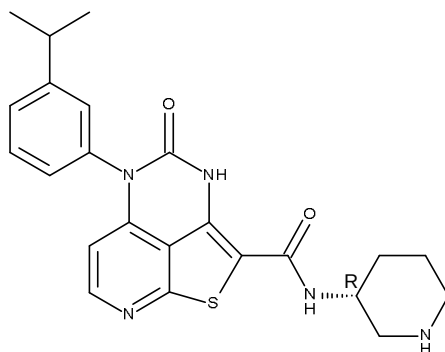
(dq, $J = 12,7, 6,1$ Hz, 1H), 1,59 (dt, $J = 13,5, 6,6$ Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

Exemplo 629: (R)-5-(3-Ciclo-hexilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



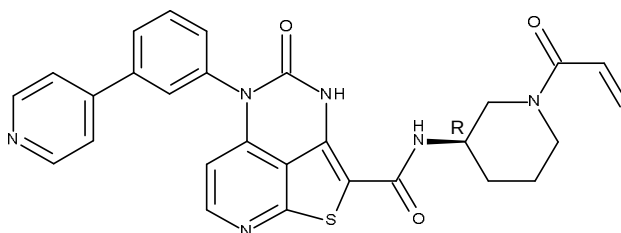
[002373] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Método 1, etapas F-H, usando 5-(3-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (sintetizado como no Exemplo 519, etapa B) e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{29}N_5O_2S$, 475,6; m/z encontrada, 476,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,97-1,82 m, 5H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 4H), 1,38-1,26 (m, 1H).

Exemplo 630: (R)-5-(3-Isopropilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



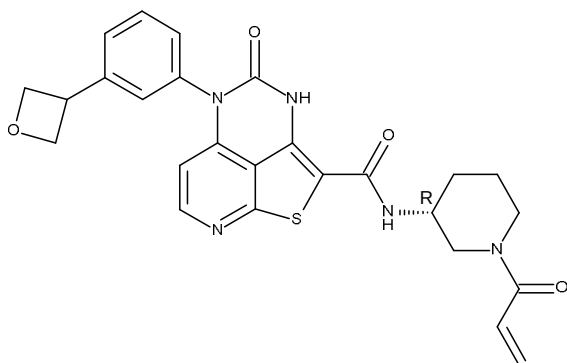
[002374] O composto do título foi preparado usando procedimentos análogos ao Método 1, etapas E-G no Exemplo 1, usando 3-amino-4-((3-isopropilfenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (como preparado no Exemplo 529, etapa A) e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₅N₅O₂S, 435,5; *m/z* encontrada, 436,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,45 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,12-6,06 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 6H).

Exemplo 631: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002375] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-(piridin-4-il)anilina na etapa C e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₃S, 524,6; *m/z* encontrada, 525,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,27-10,07 (m, 1H), 8,67-8,58 (m, 2H), 8,34-8,22 (m, 1H), 8,18-8,02 (m, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,79-7,68 (m, 3H), 7,59-7,46 (m, 1H), 6,85-6,63 (m, 1H), 6,14-5,99 (m, 2H), 5,74-5,55 (m, 1H), 4,47-4,12 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 1H), 1,47-1,34 (m, 1H).

Exemplo 632: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(oxetan-3-il)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

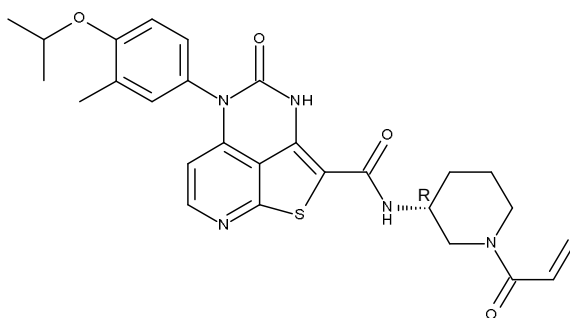


[002376] Etapa A:3-(Oxetan-3-il)anilina. A um frasco de fundo redondo foram adicionados éster de pinacol do ácido 3-aminofenilborônico (12,28 g, 54,36 mmols), iodeto de níquel (II) (849 mg, 2,72 mmols), cloridrato de *trans*-2-aminociclo-hexanol (412 mg, 2,72 mmols), bis(trimetilsilil)amida de sódio (9,967 g, 54,36 mmols) e uma suspensão de 3-iodo-oxetano (5,00 g, 27,2 mmols) em iPrOH (54 mL). A reação foi purgada com N₂ por 30 min com agitação à temperatura ambiente, em seguida purgada com N₂ por mais 15 min aumentando a temperatura linearmente até 120°C. A reação foi agitada a 120° C por 3 h. A reação foi deixada resfriar, foi arrefecida bruscamente com água, extraída com EtOAc e salmoura, a camada orgânica foi coletada e a fase aquosa foi novamente extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um óleo marrom (3,24 g, 79,9% de rendimento).

[002377] Etapa B:Ácido 5-(3-(oxetan-3-il)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. O composto do título foi preparado por métodos análogos ao Método 1, etapas C-F, usando 3-(oxetan-3-il)anilina na etapa C. (908 mg, 32,6% de rendimento).

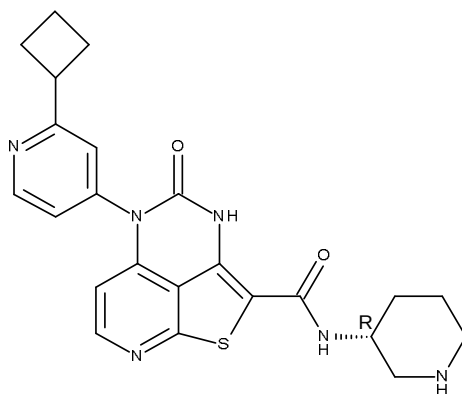
[002378] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(oxetan-3-il)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de ácido 5-(3-(oxetan-3-il)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (150 mg, 0,408 mmol), 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) (189 mg, 1,23 mmol), THF (2 mL) e di-isopropiletilamina (0,352 mL, 2,04 mmols) com agitação foi adicionado anidrido 1-propanofosfônico (0,408 mL, 0,612 mmol) e foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. À mistura reacional foi adicionado EtOAc e H₂O, a fase orgânica foi coletada e o H₂O foi novamente extraído com EtOAc. As camadas orgânicas foram lavadas com H₂O e salmoura, secas em Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash, em seguida por HPLC de fase reversa para produzir o composto do título como um sólido branco (39,9 mg, 19,4% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₅N₅O₄S, 503,6; m/z encontrada, 504,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 6,20 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 20,4, 10,8 Hz, 1H), 5,14 – 5,08 (m, 2H), 4,82 – 4,76 (m, 2H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 0H), 4,20 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 2,89 (q, J = 11,9 Hz, 1H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 1H).

Exemplo 633: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



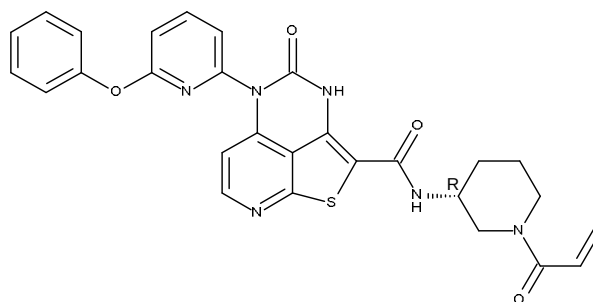
[002379] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 4-isopropóxi-3-metil-anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrada, 520,2+. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,18 – 9,96 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 8,33 – 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,11 – 7,91 (m, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,84 – 6,70 (m, 1H), 6,14 – 6,07 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,06 – 6,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,71 – 5,64 (m, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,15 (m, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,72 (m, 1H), 3,16 – 2,93 (m, 1H), 2,83 – 2,63 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (s, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 6H).

Exemplo 634: (R)-5-(2-Ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



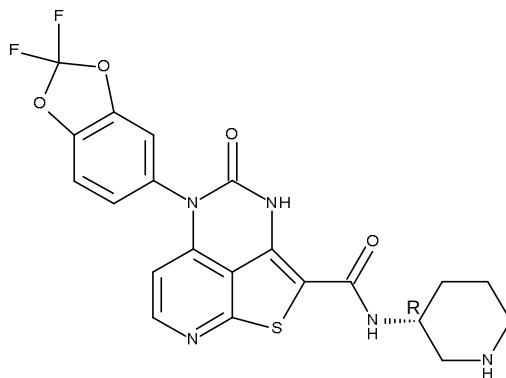
[002380] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 2-ciclobutilpiridin-4-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{24}N_6O_2S$, 448,5; m/z encontrada, 449,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD $_3$ OD) (δ 8,72 - 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 6,12 - 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 4H), 2,18 - 1,89 (m, 4H), 1,82 - 1,68 (m, 2H).

Exemplo 635: (R)-N-(1-Acrolilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002381] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 6-fenoxipiridin-2-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0+. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) (δ 8,34 – 8,24 (m, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 4H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 6,29 – 6,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,23 – 6,16 (m, 1H), 5,77 – 5,69 (m, 1H), 4,55 – 4,24 (m, 1H), 4,20 – 3,91 (m, 2H), 3,23 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 1H).

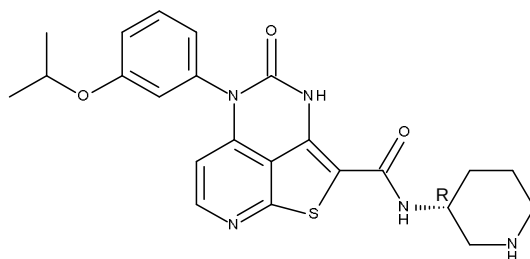
Exemplo 636: (R)-5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002382] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 2,2-difluoro-5-aminobenzodioxol no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, e usando

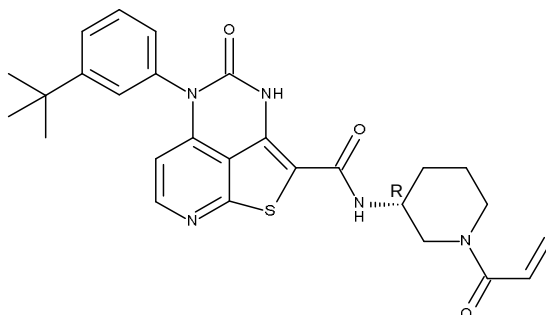
TFA, DCM e DCE no lugar de HCl 4 M e dioxano na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{17}F_2N_5O_4S$, 473,5; m/z encontrada, 474,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,97 – 2,90 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 2H).

Exemplo 637: (R)-5-(3-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



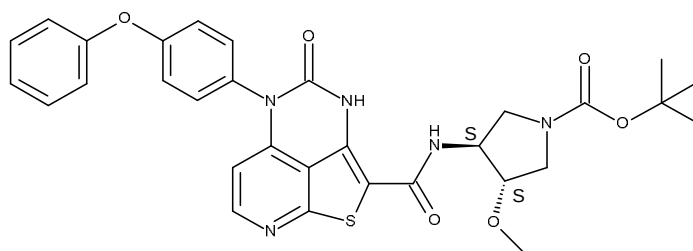
[002383] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 3-isopropoxianilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_3S$, 451,5; m/z encontrada, 452,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 8,62 – 8,50 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,19 – 8,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 5,89 – 5,83 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,77 – 2,61 (m, 2H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,66 – 1,49 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).

Exemplo 638: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



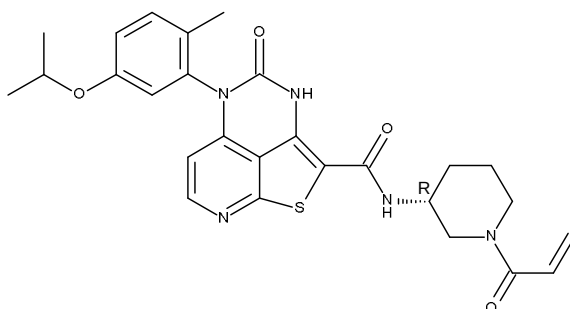
[002384] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 3-(*terc*-butil)anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_3S$, 503,6; m/z encontrada, 504,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 1H), 6,20 (dd, $J = 16,8, 7,3$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J = 18,1, 10,9$ Hz, 1H), 4,59 – 4,28 (m, 1H), 4,23 – 3,93 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,89 (q, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Exemplo 639: 3-Metóxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butila.



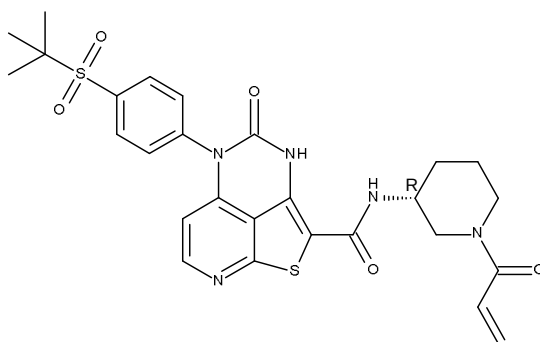
[002385] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, Etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e usando (3S,4S)-3-amino-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{31}N_5O_6S$, 601,7; m/z encontrada, 602,2⁺. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,52 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 4H), 7,22 – 7,07 (m, 6H), 6,56 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,52 (tt, $J = 6,2, 2,6$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 10,1, 5,1$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 11,9, 6,0$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 12,4, 4,9$ Hz, 1H), 3,53 – 3,43 (m, 4H), 1,38 (m, 9H).

Exemplo 640: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(5-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



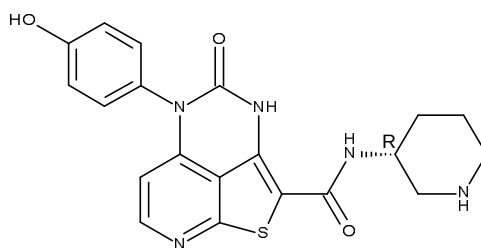
[002386] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 5-isopropóxi-2-metil-anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_4S$, 519,6; m/z encontrada, 520,1⁺. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD): δ 8,34 – 8,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,96 – 6,91 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 1H), 6,25 – 6,16 (m, 1H), 6,05 – 6,01 (m, 1H), 5,77 – 5,70 (m, 1H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 4,55 – 4,26 (m, 1H), 4,22 – 3,92 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,11 – 2,05 (s, 4H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,32 – 1,29 (s, 6H).

Exemplo 641: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



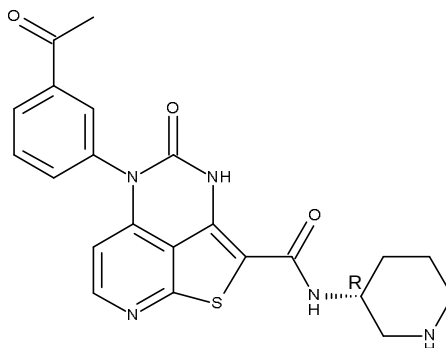
[002387] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 4-(*terc*-butil sulfonil)anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_5S_2$, 567,7; m/z encontrada, 568,0+. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,51 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,69 – 6,56 (m, 1H), 6,50 – 6,38 (m, 0,5H), 6,35 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,58 (s, 0,5H), 4,21 – 3,31 (m, 5H), 2,18 – 1,70 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Exemplo 642: (*R*)-5-(4-Hidroxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



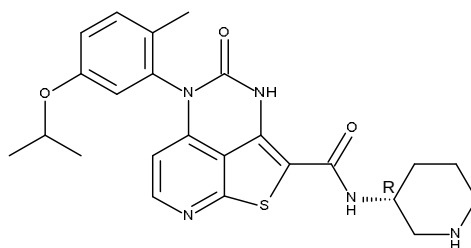
[002388] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 4-(*terc*-butoxi)anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, e usando TFA e dicloroetano no lugar de HCl 4 M e dioxano na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{19}N_5O_3S$, 409,5; m/z encontrada, 410,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,17 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 3,53 (dd, $J = 12,1, 3,8$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,94 – 1,67 (m, 2H).

Exemplo 643: (R)-5-(3-Acetilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002389] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 1-(3-aminofenil)etanona no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{21}N_5O_3S$, 435,5; m/z encontrada, 436,0+. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,37 – 10,27 (s, 1H), 9,45 – 9,31 (m, 1H), 9,26 – 9,06 (m, 1H), 8,44 – 8,31 (m, 2H), 8,19 – 8,11 (m, 1H), 8,10 – 8,03 (s, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 6,10 – 5,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,29 – 4,16 (m, 1H), 3,35 – 3,26 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,23 – 3,13 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,65 – 2,58 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,80 – 1,59 (m, 2H).

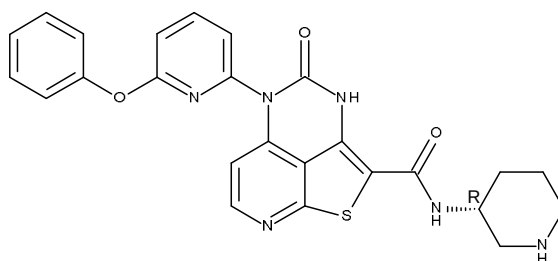
Exemplo 644: (R)-5-(5-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002390] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 5-isopropóxi-2-metil-anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z encontrada, 466,1⁺. RMN ^1H (600

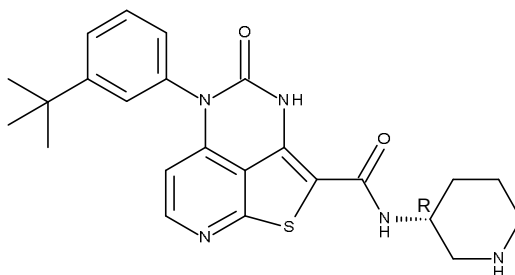
MHz, CD₃OD(δ 8,52 – 8,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,97 – 6,94 (m, 1H), 6,34 – 6,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,65 – 4,54 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 3,57 – 3,52 (m, 1H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 5H), 1,92 – 1,75 (m, 2H), 1,34 – 1,28 (dd, *J* = 6,0, 4,5 Hz, 6H).

Exemplo 645: (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



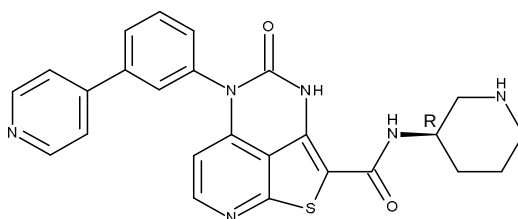
[002391] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 6-fenoxipiridin-2-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A., MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; m/z encontrada, 487,0+. RMN 1H (600 MHz, MeOD) δ 8,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H).

Exemplo 646: (R)-5-(3-(*tert*-Butil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002392] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 3-*tert*-butilanilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₂S, 449,6; m/z encontrada, 450,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,44 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,29 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 12,2, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 1,96 – 1,71 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

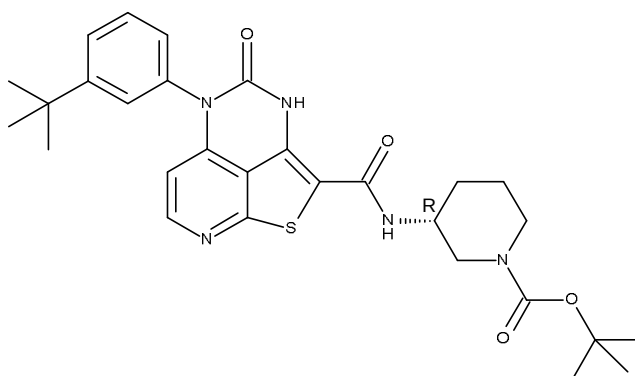
Exemplo 647: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002393] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-(piridin-4-il)anilina in Etapa C e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; m/z encontrada, 471,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,63-8,55 (m, 2H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 1H),

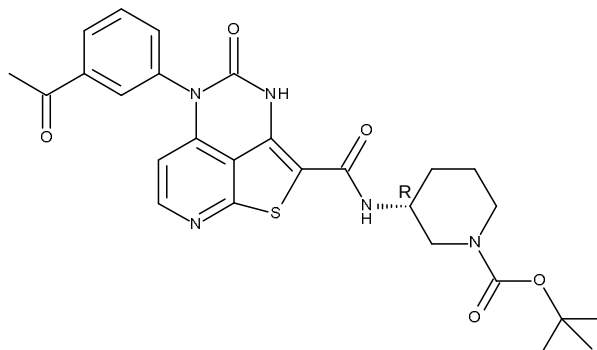
7,79-7,70 (m, 3H), 7,55-7,48 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 2H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

Exemplo 648: 3-(5-(3-(*terc*-Butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)- *terc*-butila.



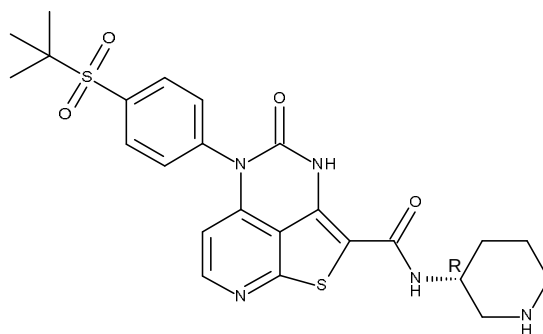
[002394] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, Etapa A, e usando 3-*terc*-butilanilina no lugar de 3-ciclobutilanilina. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{35}N_5O_4S$, 549,7; m/z encontrada, 550,2+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,06 – 2,01 (m, 1H), 1,79 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,67 – 1,49 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

Exemplo 649: 3-(5-(3-Acetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila.



[002395] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, Etapa A, e usando 1-(3-aminofenil)etanonona no lugar de 3-ciclobutylanilina. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{29}N_5O_5S$, 535,6; m/z encontrada, 536,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,56 – 9,46 (s, 1H), 8,40 – 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15 – 8,07 (m, 1H), 7,98 – 7,91 (s, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,61 – 7,53 (s, 1H), 6,12 – 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 3,71 – 3,43 (m, 4H), 3,40 – 3,22 (m, 1H), 2,68 – 2,57 (s, 3H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,65 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,47 (s, 9H).

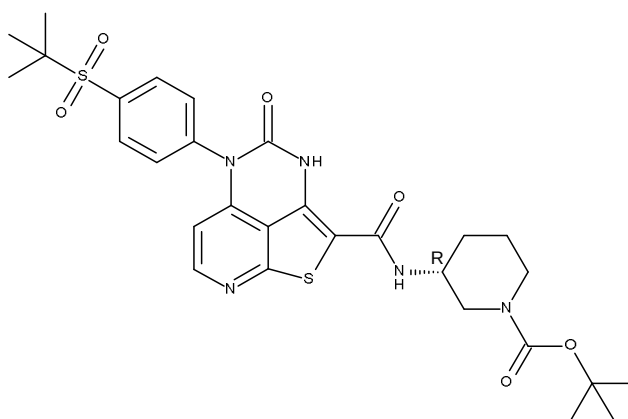
Exemplo 650: (R)-5-(4-(terc-Butilsulfonil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002396] O composto do título foi preparado usando os procedimen-

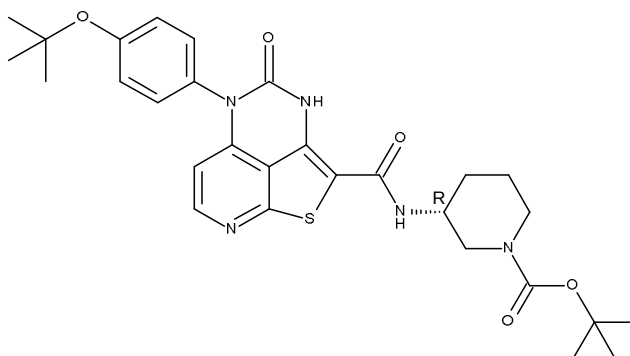
tos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 4-(*terc*-butilsulfo-
nil)anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A. MS (ESI): massa
calculada para $C_{24}H_{27}N_5O_4S_2$, 513,6; m/z encontrada, 514,0+. RMN ^1H
(500 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,36 (s, 1H), 9,42 – 9,29 (m, 1H), 9,21 – 9,09
(m, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,88 – 7,80
(m, 2H), 6,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,28 (dd, J =
59,3, 11,4 Hz, 2H), 2,99 – 2,80 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,83 –
1,63 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Exemplo 651: 3-(5-(4-(*terc*-Butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-
3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-
terc-butila.



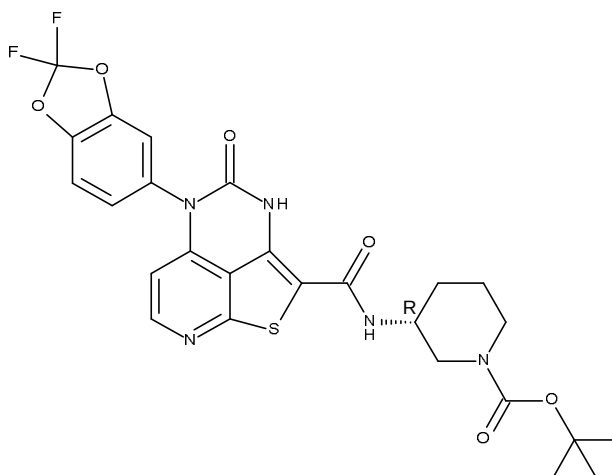
[002397] O composto do título foi preparado usando os procedimen-
tos descritos no Exemplo 534, etapa A, e usando 4-(*terc*-butilsulfo-
nil)anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina, para produzir o composto do
título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{35}N_5O_6S_2$, 613,8; m/z en-
contrada, 614,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) (δ 9,55 (s, 1H), 8,38 (d, J
= 5,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,21 –
5,35 (m, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,70 – 3,44 (m, 3H), 3,34 (s, 1H),
1,89 (s, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 1,51 (s, 9H),
1,42 (s, 9H).

Exemplo 652: 3-(5-(4-(*terc*-Butóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila.



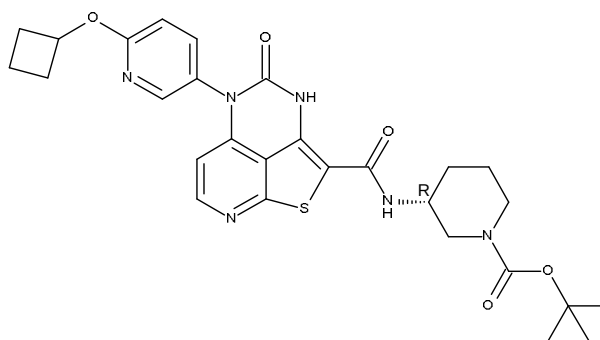
[002398] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapa A, e usando 4-(*terc*-butóxi)anilina no lugar de 3-ciclobutilanilina, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{35}N_5O_5S$, 565,7; m/z encontrada, 566,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,08 – 3,84 (m, 3H), 3,06 – 2,79 (m, 2H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Exemplo 653: 3-(5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila.



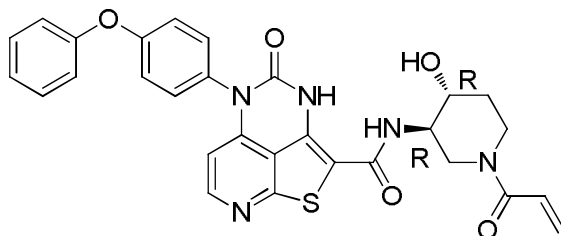
[002399] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 525, etapas A-B, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{25}F_2N_5O_6S$, 573,6; m/z encontrada, 574,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 3,03 – 2,66 (m, 2H), 2,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 1,82 – 1,74 (m, 1H), 1,66 – 1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 654: 3-(5-(6-Ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila.



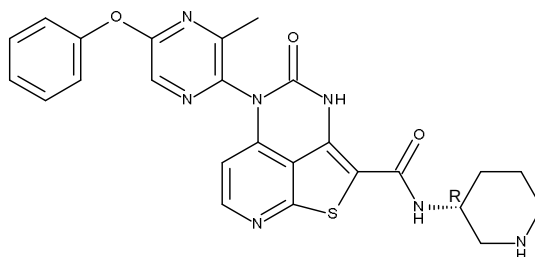
[002400] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapa A, e usando 6-(ciclobutóxi)piridin-3-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{32}N_6O_5S$, 564,7; m/z encontrada, 565,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,7, 0,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 0,5 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,28 – 5,17 (m, 1H), 4,08 – 4,02 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 2H), 2,99 – 2,74 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 655: *N*-((3*R*,4*R*)-1-Aciloil-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



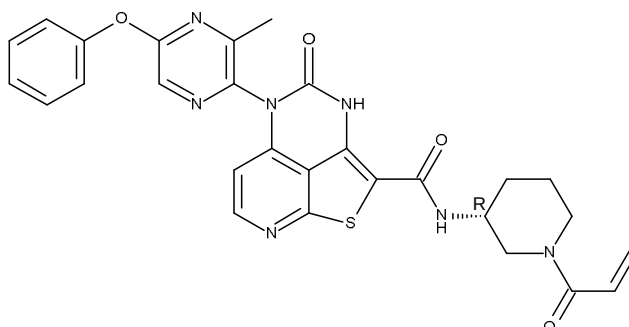
[002401] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapa I, no Exemplo 1, e usando *N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 658) no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅S, 555,6; *m/z* encontrada, 556,1⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,74 (s, 1H), 8,17 (dd, *J* = 11,1, 5,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,22 - 7,05 (m, 5H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J* = 27,0, 12,4 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 14,7 Hz, 3H), 3,48 (s, 1H), 2,86 (t, *J* = 15,9 Hz, 1H), 2,68 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H).

Exemplo 656: (*R*)-5-(3-Metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002402] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 3-metil-5-fenóxi-pirazin-2-amina (Intermediário 51) no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{23}N_7O_3S$, 501,6; m/z encontrada, 502,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,56 – 8,50 (m, 1H), 8,34 – 8,27 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,57 – 6,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 3,59 – 3,50 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,40 – 3,33 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 2H), 2,36 – 2,29 (s, 3H), 2,18 – 2,04 (m, 2H), 1,94 – 1,72 (m, 2H).

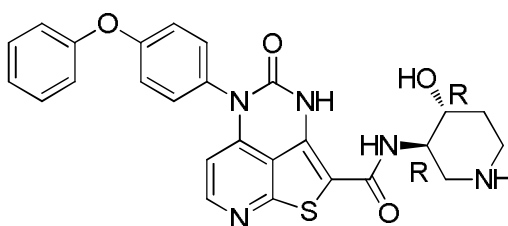
Exemplo 657: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002403] O composto do título foi preparado usando as condições análogas às encontradas no Método 1, Etapa I no Exemplo 1, e usando (R)-5-(3-Metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 656) no lugar de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,1⁺. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) (δ 8,37 – 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,31 – 8,26 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 6,86 – 6,73 (m, 1H), 6,23 – 6,15 (m,

2H), 5,78 – 5,68 (m, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 3,89 (m, 2H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,36 – 2,26 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,63 – 1,50 (m, 1H).

Exemplo 658: *N*-((3*R*,4*R*)-4-Hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

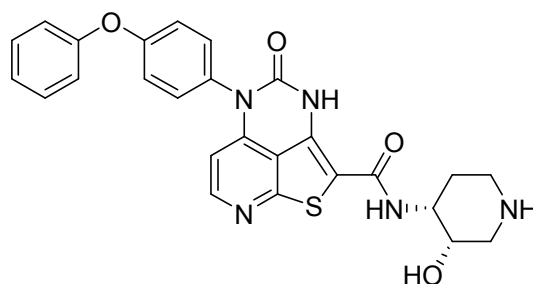


[002404] Etapa A:4-Hidróxi-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butila. A um frasco seco foram adicionados (3*R*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (410 mg, 1,896 mmol), diisopropiletilamina (0,996 mL, 5,69 mmol) e THF (7,6 mL) e foi resfriado até 0°C. Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40, 0,800 g, 1,90 mmol) foi adicionada por gotejamento a 0°C. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, ela foi bruscamente arrefecida com solução saturada de NaHCO₃, extraída com DCM e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (800 mg, 70% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₁N₅O₆S, 601,68; m/z encontrada, 602,2+.

[002405] Etapa B:*N*-((3*R*,4*R*)-4-Hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 4-hidróxi-3-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butila (800 mg, 1,33 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura

ambiente foi adicionado TFA (22 mL) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (660 mg, 99,0% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₄S, 501,6; m/z encontrada, 502,15⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,25 (dd, J = 5,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 5H), 6,12 (dd, J = 5,8, 1,9 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 3,90 (td, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 3,71 (td, J = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 3,12 (dt, J = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 2,74 - 2,53 (m, 2H), 2,09 (dq, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 1,60 (dtd, J = 13,8, 10,3, 3,9 Hz, 1H).

Exemplo 7: N-(cis-3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

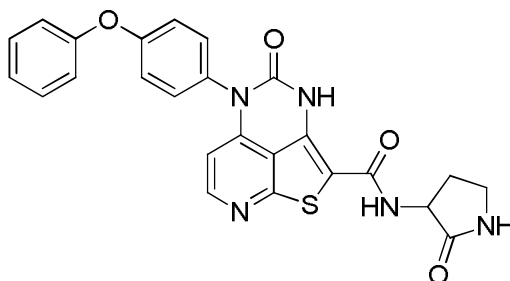


[002406] Etapa A: 3-Hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de cis-terc-butila. A um frasco seco foram adicionados 4-amino-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de cis-terc-butila (402 mg, 1,896 mmol), di-isopropiletilamina (0,996 mL, 5,69 mmols), e THF (7,5 mL), e foi resfriado até 0°C. Cloreto de 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carbonila (Intermediário 40) 0,800 g, 1,90 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0°C. A reação foi monitorada por LCMS e quando ela foi concluída, ela foi bruscamente arrefecida com solução saturada de NaHCO₃, extraída com DCM e concentrada até a secura. O

resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título (950 mg, 83% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$, 601,68; m/z encontrada, 601,8⁺. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,34 (dd, $J = 5,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 4H), 7,26 - 7,11 (m, 5H), 6,09 (dd, $J = 5,5, 1,2$ Hz, 1H), 5,40 (ddd, $J = 25,8, 7,8, 5,4$ Hz, 1H), 5,00 - 4,86 (m, 2H), 4,37 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 3H), 3,63 (dt, $J = 12,7, 6,6$ Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

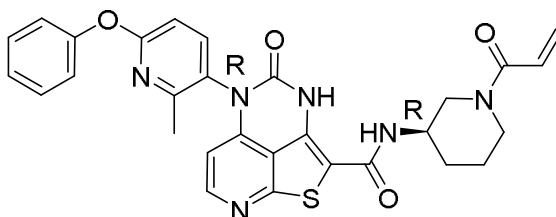
[002407] Etapa B: *N*-(cis-3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de 3-hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *cis-terc*-butila (950 mg, 1,58 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura ambiente foi adicionado TFA (26 mL) por gotejamento. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO_2) para produzir o composto do título (750 mg, 94,7% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 501,6; m/z encontrada, 502,15⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 4H), 7,23 - 7,07 (m, 5H), 6,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 3H), 3,14 (dd, $J = 13,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,03 (td, $J = 13,1, 3,2$ Hz, 1H), 2,21 (qd, $J = 13,3, 4,4$ Hz, 1H), 2,00 (bs, 1H), 1,95 (ddt, $J = 13,9, 6,0, 2,7$ Hz, 1H).

Exemplo 660: 4-Oxo-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002408] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C e THF no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 4-fenoxianilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopirrolidin-2-ona e THF no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e DMF na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₁₉N₅O₄S, 485,5; m/z encontrada, 486,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,24 – 7,08 (m, 6H), 6,29-6,00 (m, 4H), 4,71-4,33 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 1H).

Exemplo 661: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002409] Etapa A: 2-Cloro-4-((2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)amino)nicotinitrila. A um frasco de fundo redondo contendo 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (72,1 g, 273 mmols) e 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49, 50,5 g, 252 mmols) foram adicionados

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,81 g, 8,06 mmols), seguido por bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEPhos, 5,66 g, 10,5 mmols) e carbonato de cézio (195 g, 598 mmols). A mistura reacional foi evacuada, tratada com 1,4-dioxano (550 ml) por uma cânula, ventilada para N_2 e, em seguida, ela foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional foi transferida para um frasco de 2 L e diluída com água até um volume total de 2000 mL. A mistura foi agitada durante 10 min e o precipitado marrom foi coletado por filtração. O sólido foi seco sob vácuo a 60°C para produzir o composto do título (94,8 g, 99% de rendimento) como um sólido laranja claro. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$, 336,08; m/z encontrada, 337,0+

[002410] Etapa B: 5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-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 contendo 2-cloro-4-((2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)amino)nicotinonitrila (94,8 g, 281 mmols) e dioxano (440 mL) foi adicionado carbonato de cézio (129 g, 396 mmols). O frasco reacional foi vedado, evacuado e ventilado para N_2 . 2-Mercaptoacetato de metila (48,0 g, 453 mmols) foi adicionado com uma seringa e a mistura reacional foi aquecida a 90°C por 3 h. A mistura reacional foi, em seguida, tratada com carbondiidimidazol sódico (121 g, 746) em pequenas porções, para controlar uma liberação vigorosa de gás. A reação foi, em seguida, diluída com água até um volume total de 2,0 L, e foi agitada durante 10 min. O precipitado resultante foi isolado por filtração. O sólido foi dissolvido em dioxano (600 mL) e, em seguida, tratado lentamente com água (1,4 L). A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi seco sob vácuo a 80°C para produzir o composto do título (103 g, 85% de rendimento) como um sólido castanho. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 432,09; m/z encontrada, 433,0+

[002411] Etapa C: Ácido 5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. A um frasco

de fundo redondo foram adicionados 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (52,7 g, 122 mmols), THF (300 mL), MeOH (300 mL) e água (300 mL) seguido por hidróxido de lítio (24,7 g, 589 mmols). A mistura reacional foi agitada a 55°C por 3 horas. A mistura foi transferida para um frasco de 2 L e HCl 4 N foi adicionado lentamente até a solução ficar neutra. A suspensão resultante foi filtrada, a torta do filtro foi enxaguada com água e o sólido foi seco sob vácuo a 60°C para produzir o composto do título (48,3 g, 95%) como um sólido laranja claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₄N₄O₄S, 418,07; m/z encontrada, 419,0+

[002412] Método de separação quiral: Ácido 5-(R)-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico. Os atropisômeros foram submetidos à cromatografia para isolar os dois atropisômeros separados, com os respectivos atropisômeros únicos 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 nomeadas como S ou R

[002413] ao longo do documento (com S correspondendo às designações alternativas aS, S_a ou P; e com R correspondendo às designações alternativas de aR, R_a ou M). A purificação foi realizada em uma coluna CFS quiral (fase estacionária: fase estacionária: Chiralpak AD-H 5 µm 250 x 30 mm. A fase móvel foi: 60% de CO₂, 40% de MeOH.

[002414] Etapa D: (R)-3-(5-(**S*)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (3,54 g, 17,7

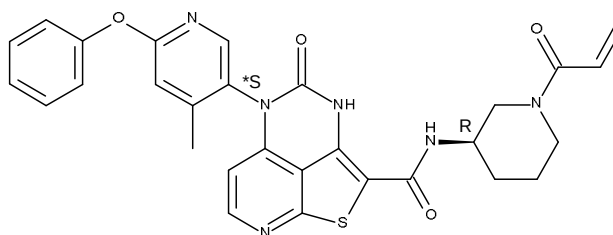
mmols) e DMF (30 mL), seguido por ácido 5-(R)-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (3,70 g, 8,83 mmols) e DIPEA (3,75 mL, 21,8 mmols). A mistura reacional foi agitada até ficar homogênea, e em seguida, ela foi resfriada até 0°C. HATU (5,44 g, 14,3 mmols) foi adicionado, a reação foi agitada a 0°C durante 5 minutos e, então, a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 30 min com agitação contínua. Uma porção adicional de HATU (590 mg, 1,55 mmol) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por mais 5 minutos. Água (12 ml) foi adicionada, a mistura foi resfriada até 0°C durante 10 minutos e o precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo. O resíduo foi purificado (FCC, 50 a 100% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título (4,19 g, 79%) como um filme amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_5S$, 600,22; m/z encontrada, 601,1⁺

[002415] ETAPA E:Cloridrato de (R)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida-2. Um frasco contendo (R)-3-(5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (4,18 g, 6,96 mmols) foi tratado com dioxano (40 mL) seguido por HCl 4 N-dioxano (20 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, Et₂O (150 mL) foi adicionado e, em seguida, o sólido resultante foi isolado por filtração. O sólido foi seco sob vácuo para produzir o composto do título (4,68 g, 97%) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,16; m/z encontrada, 501,1⁺

[002416] Etapa F(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram adicionados (R)-5-(*S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida-2 HCl (4,18 g, 7,29

mols), DIEPA (5,0 mL, 29 mmols) e DCM (70 mL). A mistura reacional foi resfriada até 0°C e anidrido acrílico (0,936 mL, 8,12 mmols) foi adicionado em três porções. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 5 min, em seguida, solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (100 mL) foi adicionada, seguido por DCM (100 mL). A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min e, em seguida, a camada de DCM foi separada. A camada aquosa foi extraída novamente com DCM (50 mL). As camadas orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e purificadas (FCC, SiO₂, EtOAc isocrático). As frações contendo o produto foram combinadas e concentradas para produzir o composto do título (2,14 g, 53%) como um sólido branco. 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 C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,17; m/z encontrada, 555,0+. RMN ¹H (600 MHz, MeOD) δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 6,23 – 6,17 (m, 1H), 6,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,77 – 5,69 (m, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 3,97 (m, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,96 – 2,80 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H).

Exemplo 662: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



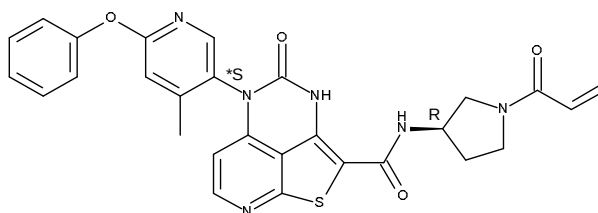
[002417] Etapa A: 2-Cloro-4-((4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)amino)nicotinonitrila. A um frasco de fundo redondo contendo uma barra de agitação e 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (55,6 g, 210 mmols) e 4-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (40,0 g, 200 mmols) foram adicionados DPEPhos (4,53 g, 8,41 mmols), Pd(OAc)₂ (1,42 g, 6,31 mmols) e Cs₂CO₃ (147,1 g, 451,4 mmols). O frasco foi evacuado, tratado com dioxano (400 mL) por uma cânula e, em seguida, vou ventilado para nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 90°C por 60 minutos. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo até perto da temperatura ambiente e, em seguida, ela foi transferida para um frasco de 2 L e foi diluída até um volume total de 2100 mL com água. A mistura foi agitada durante 10 min e o precipitado marrom foi coletado por filtração. A torta do filtro foi seca puxando o ar por através da frita por 10 min e, em seguida, ela foi dissolvida em DCM (400 mL) e seca em MgSO₄ anidro, filtrada e o sólido foi enxaguado com DCM (100 mL). A solução de DCM foi evaporada até cerca de 300 mL e, então, tratada com hexanos (700 mL). A suspensão resultante foi agitada por 10 minutos e foi filtrada para produzir o composto do título (64,29 g, 90,78% de rendimento) como um sólido marrom.

[002418] Etapa B: 5-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. Um frasco de fundo redondo de 200 mL vedado contendo 2-cloro-4-((4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)amino)nicotinonitrila (3,70 g, 11,0 mmols), dioxano (40 mL) e Cs₂CO₃ (10,4 mg, 0,0319 mmol) foi evacuado e ventilado para N₂, e em seguida, ele foi tratado com 2-sulfanilacetato de metila (3,30 g, 31,1 mmols) com uma seringa. A mistura reacional foi aquecida a 100°C por 3 horas. A mistura reacional foi tratada com CDI sólido (9,18 g, 56,6 mmols) em uma porção sob ar, novamente vedada e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi diluída com EtOAc (500 mL), DCM (500 mL) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (150 mL) e as fases orgânicas foram coletadas. A camada aquosa foi extraída 2 vezes

mais com EtOAc (500 mL) e as camadas orgânicas foram secas em MgSO_4 anidro, concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (2,18 g, 45,9% de rendimento).

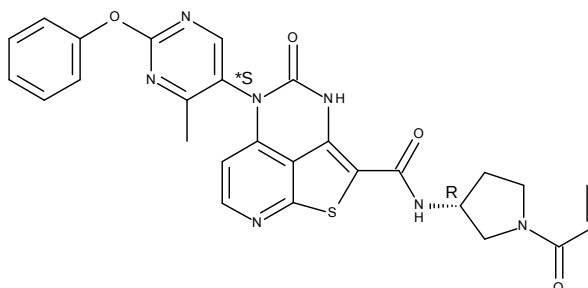
[002419] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-G, (incluindo a separação quiral, Método A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 554,6; *m/z* encontrada, 555,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,40 – 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,15 – 8,04 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (s, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 1H), 6,25 – 6,14 (m, 2H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 4,57 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 3,90 (m, 2H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 3H), 2,12 – 2,02 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 1H).

Exemplo 663: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002420] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 662, etapas A-C, e usando 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) na etapa C, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,38 – 8,33 (dd, $J = 5,5, 1,0$ Hz, 1H), 8,12 – 8,08 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,07 – 7,03 (s, 1H), 6,68 – 6,54 (m, 1H), 6,33 – 6,25 (m, 1H), 6,18 – 6,15 (dd, $J = 5,5, 1,0$ Hz, 1H), 5,78 – 5,72 (m, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 1H), 4,03 – 3,48 (m, 4H), 2,41 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,19 (s, 3H), 2,19 – 2,03 (m, 1H).

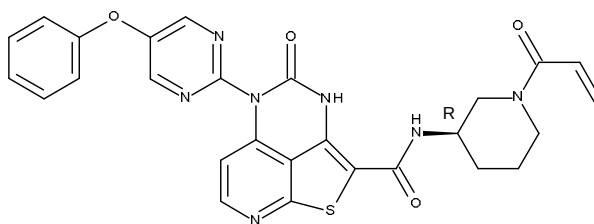
Exemplo 664: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002421] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 662, etapas A-B, e usando 4-metil-2-fenoxipirimidin-5-amina no lugar de 4-metil-6-fenoxipiridin-3-amina na etapa A, e usando o Método 1, as etapas F-G (incluindo o método de resolução quiral, A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S*) no Exemplo 1, e usando 5-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando 1-[(3*R*)-3-

aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): d 8,59 – 8,48 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,45 – 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,18 (m, 3H), 6,72 – 6,53 (m, 1H), 6,35 – 6,22 (m, 2H), 5,81 – 5,67 (m, 1H), 4,73 – 4,56 (m, 1H), 4,06 – 3,47 (m, 4H), 2,40 – 2,02 (m, 5H).

Exemplo 665: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

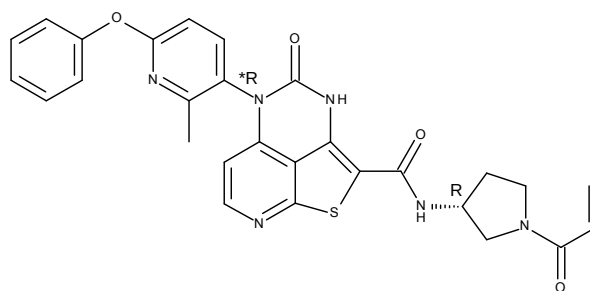


[002422] Etapa A:5-fenoxipirimidin-2-amina. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 528, etapa A, usando 5-bromopirimidin-2-amina no lugar de 5-bromopirazin-2-amina.

[002423] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, e C-I no Exemplo 1, usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): d 8,73-8,64 (m, 2H), 8,37-8,30 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 6,86-6,74 (m, 1H), 6,35-6,27 (m, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 4,57-

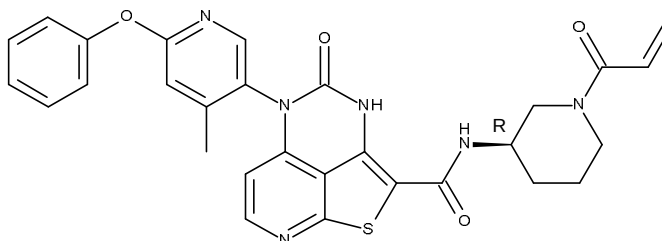
4,27 (m, 1H), 4,22-3,86 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Exemplo 666: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



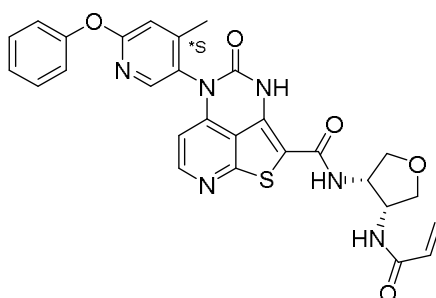
[002424] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 662, etapas A-B, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 4-metil-6-fenoxipiridin-3-amina na etapa A, usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R) no Exemplo 1, e usando 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z encontrada, 541,0+. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD): δ 8,39 – 8,35 (m, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,92 – 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,67 – 6,55 (m, 1H), 6,33 – 6,25 (m, 1H), 6,17 – 6,14 (m, 1H), 5,78 – 5,73 (m, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,04 – 3,49 (m, 4H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,26 – 2,22 (s, 3H), 2,19 – 2,04 (m, 1H).

Exemplo 667: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



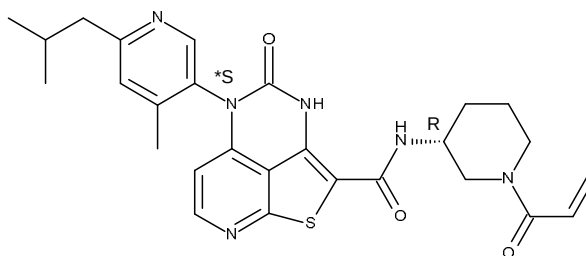
[002425] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-G no Exemplo 1, e usando 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Exemplo 662, etapa B) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,0+. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,40 – 8,31 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,30 – 7,14 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 1H), 6,27 – 6,12 (m, 2H), 5,80 – 5,67 (m, 1H), 4,60 – 4,25 (m, 1H), 4,22 – 3,91 (m, 2H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 3,01 – 2,83 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,44 (m, 3H).

Exemplo 8: N-(cis-4-Acrlamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(^{*}S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002426] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-I no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), e usando 5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Exemplo 662, etapa B) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando cis-tetra-hidrofuran-3,4-diamina, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, e usando ácido acrílico, di-isopropiletilamina e 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatri-fosforinano-2,4,6-trióxido no lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa I, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₅S, 556,6; m/z encontrada, 557,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,39 – 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,12 – 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,08 – 7,02 (s, 1H), 6,34 – 6,17 (m, 3H), 5,67 – 5,62 (m, 1H), 4,82 – 4,68 (m, 2H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 3,85 – 3,77 (m, 2H), 2,25 – 2,14 (s, 3H).

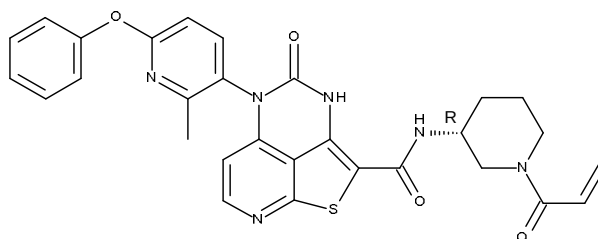
Exemplo 669: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**S*)-(6-isobutil-4-metil-piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002427] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

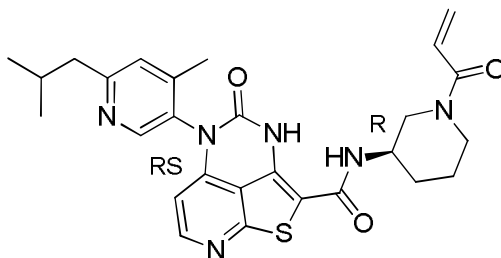
Exemplo 1, Método 1, etapa G, usando ácido 5-(*S*)-(6-isobutil-4-metil-piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 82) e 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z encontrada, 519,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,85 – 6,73 (m, 1H), 6,20 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,80 – 5,67 (m, 1H), 4,59 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 3,89 (m, 2H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19 – 2,01 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 0,99 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 6H).

Exemplo 670: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



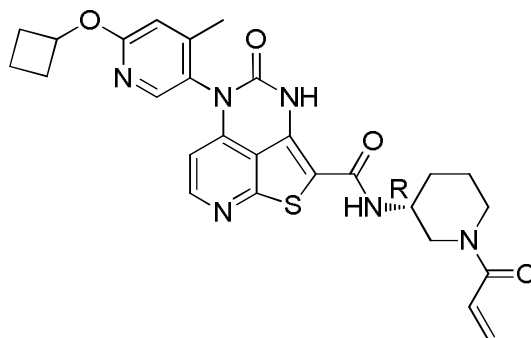
[002428] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): d 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,71 (m, 1H), 6,20 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,68 (m, 1H), 4,58 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 2H), 3,18 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,98 – 2,83 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,66 – 1,51 (m, 1H).

Exemplo 671: (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



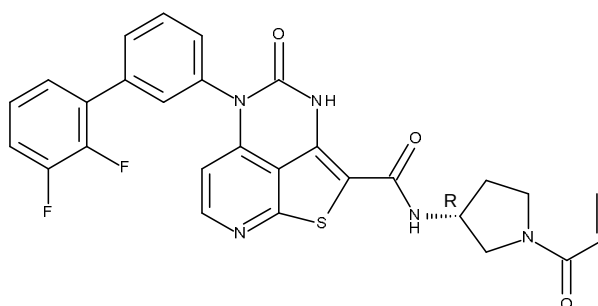
[002429] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 1, Método 1, etapa G, usando ácido 5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 81) e 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{30}N_6O_3S$, 518,6; m/z encontrada, 519,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 1H), 8,37 – 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 1H), 6,24 – 6,16 (m, 1H), 6,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 3,92 (m, 2H), 3,24 – 3,13 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 – 2,02 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,50 (m, 2H), 1,05 – 0,95 (m, 6H).

Exemplo 672: (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002430] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e ciclobutanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando 6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (*R*)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), di-isopropiletilamina, e anidrido 1-propanofosfônico no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G (98 mg, 36% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₈N₆O₄S, 532,6; *m/z* encontrada, 533,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,24 – 5,14 (m, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 0,5H), 4,33 – 4,14 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 1,5H), 3,25 – 3,14 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 5H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 1H).

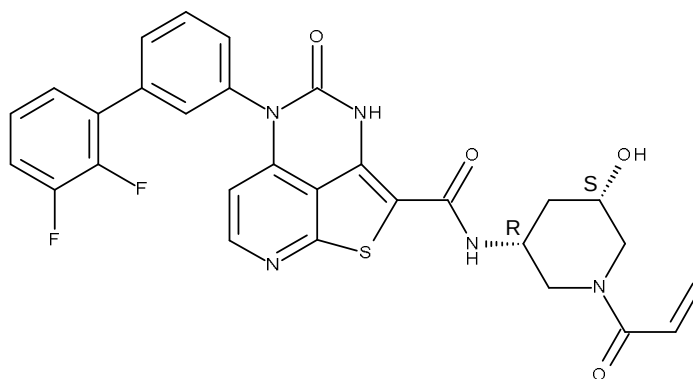
Exemplo 673: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002431] Uma solução de ácido 5-(3-bromofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 57, 250 mg, 0,641 mmol), 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5, 90,0 mg, 0,641 mmol), trietilamina (129 mg, 1,28 mmol) e HATU (268 mg, 0,705 mmol) em DMF (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Água foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração para produzir um sólido amarelo pálido. Uma mistura do sólido e do ácido (2,3-

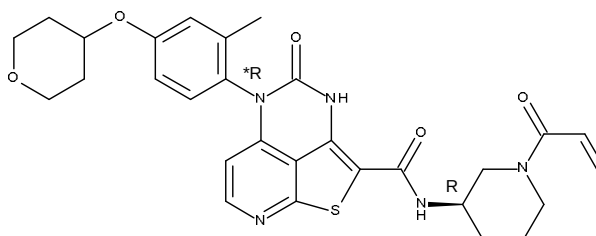
difluorofenil)borônico, Pd(dppf)Cl₂ (52 mg, 0,064 mmol) e Na₂CO₃ (136 mg, 1,28 mmol) em dioxano (30 mL) e H₂O (3 mL) foi agitada a 110°C por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (102 mg, 28,8% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₁F₂N₅O₃S, 545,6; m/z encontrada, 546,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,30-8,24 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 6,66-6,49(m, 1H), 6,31-6,19 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,76-5,68 (m, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,00 -3,46 (m, 4H), 2,36-2,00 (m, 2H).

Exemplo 674: N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



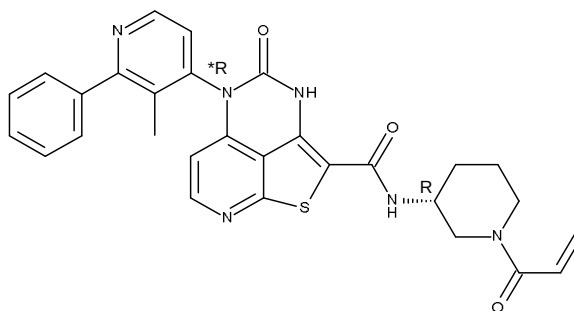
[002432] O composto do título foi preparado usando condições análogas às do Exemplo 673 e usando 3-amino-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3R,5S)-*terc*-butila (Intermediário 2) no lugar de 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5), e usando o Método 1, etapa I, para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₃F₂N₅O₄S, 575,6; m/z encontrada, 576,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,34-8,25 (m, 1H), 7,80-7,63 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,39-7,18 (m, 3H), 6,84-6,66 (m, 1H), 6,26-6,11 (m, 2H), 5,76-5,61 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,00-3,48 (m, 5H), 2,24-2,10(m, 1H), 1,91-1,75 (m, 1H).

Exemplo 675: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



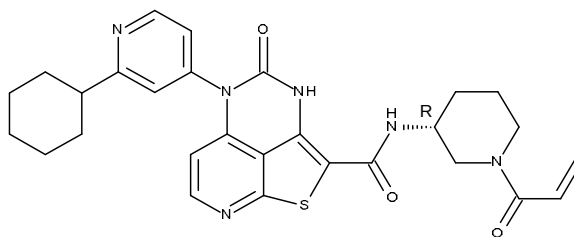
[002433] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R) no Exemplo 1, e usando metanossulfonato de tetra-hidropiran-4-ila e 3-metil-4-nitrofenol no lugar de 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e fenol na etapa A, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₅S, 561,65; m/z encontrada, 562,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,31-8,24 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,25-6,12 (m, 1H), 6,04-5,97 (m, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 1H), 4,05-3,82 (m, 4H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,23-3,07 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 6H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 1H)

Exemplo 676: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(3-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002434] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *R) no Exemplo 1, e usando 3-Metil-2-fenilpiridin-4-amina (Intermediário 48) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_3S$, 538,6; m/z encontrada, 539,4 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,66 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 6H), 6,88-6,71 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 2H), 5,79-5,68 (m, 1H), 4,61-4,26 (m, 1H), 4,19 – 3,93 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Exemplo 677: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclo-hexilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

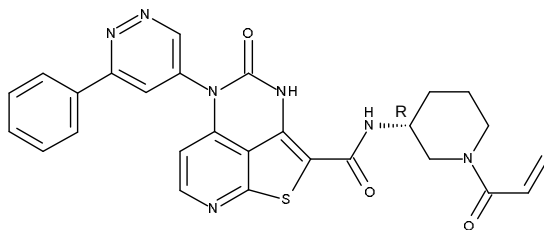


[002435] Etapa A:2-Ciclo-hexilpiridin-4-amina. Uma solução de ácido 2-cloro-4-nitropiridina (2,50 g, 15,8 mmols), ciclo-hexen-1-ilborônico (2,38 g, 18,9 mmols), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,643 g, 0,788 mmol) e Na_2CO_3 (3,34 g, 31,5 mmols) em dioxano (50 mL) e H_2O (5 mL) foi agitada a 110°C de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secar e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir um sólido amarelo. O sólido amarelo foi dissolvido em EtOH (100 mL) à temperatura ambiente e Pd/C (500 mg) foi adicionado. A mistura foi esguichada com H_2 (2x) e foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A reação foi

filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (2,0 g, 72% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[002436] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclo-hexilpiridin-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 maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-ciclo-hexilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{30}N_6O_3S$, 530,6; m/z encontrada, 531,5⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,67 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 6,87-6,71 (m, 1H), 6,25-6,12 (m, 2H), 5,77-5,61 (m, 1H), 4,58-4,31 (m, 1H), 4,25-3,87 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,07-1,82 (m, 6H), 1,77-1,28 (m, 8H).

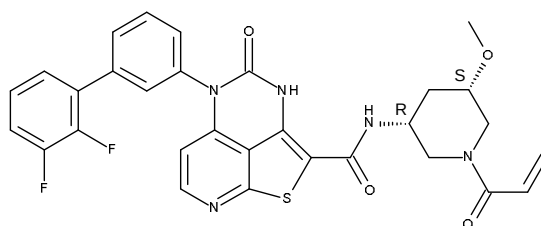
Exemplo 678: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002437] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 6-cloropiridazin-4-amina e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 6-fenilpiridazin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopipe-

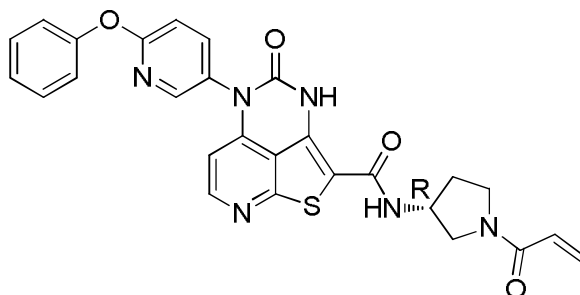
ridina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrada, 526,6⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 9,33 (s, 1H), 8,53-8,42 (m, 1H), 8,33 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,21-8,09 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 3H), 6,83-6,64 (m, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), 6,18-6,08 (m, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 4,54-4,24 (m, 1H), 4,19-3,84 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H).

Exemplo 679: *N*-((3*R*,5*S*)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



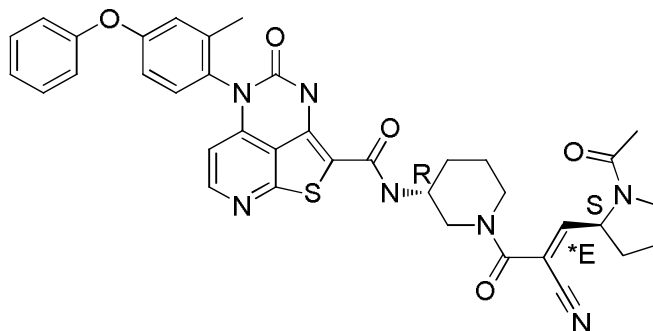
[002438] O composto do título foi preparado usando as condições análogas às descritas no Exemplo 673 e usando (3*R*,5*S*)-3-amino-5-metoxipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 29) no lugar de 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5), e usando o Método 1, etapa I, para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{25}F_2N_5O_4S$, 589,6; m/z encontrada, 590,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,25-8,17 (m, 1H), 7,74-7,61 (m, 3H), 7,55-7,43 (m, 1H), 7,33-7,13 (m, 3H), 6,83-6,55 (m, 1H), 6,19-5,99 (m, 2H), 5,77-5,48 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,89-3,44 (m, 4H), 3,44-3,40 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H).

Exemplo 680: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002439] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-5-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 6-fenoxipiridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₂N₆O₄S, 526,6; m/z encontrada, 526,9⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,58 (s, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 1H), 8,20 (q, *J* = 4,3, 3,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,46 - 6,23 (m, 2H), 6,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,67 (ddd, *J* = 16,4, 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,68 (dq, *J* = 32,2, 5,1, 4,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,55 (m, 4H), 2,25 (ddt, *J* = 38,8, 13,2, 6,1 Hz, 2H).

Exemplo 681: N-((R)-1-((*E*)-3-((S)-1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



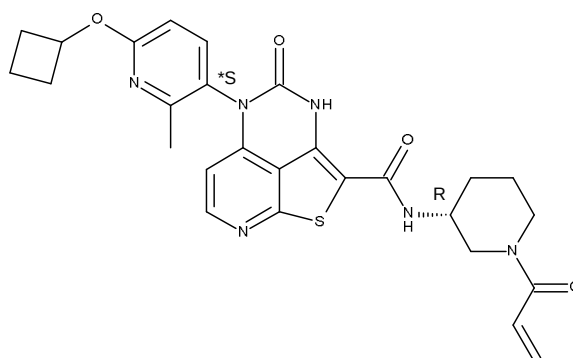
[002440] Etapa A: (S)-1-(2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona. A uma solução de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (0,50 g, 4,9 mmols) em EtOAc (20 mL) foi adicionado anidrido acético (0,555 g, 5,43 mmols) e foi agitada sob nitrogênio por 18 h, K₂CO₃ (1,364 g, 9,886 mmols) foi adicionado e a agitação continuou durante alguns minutos. A reação foi filtrada através de Celite e o filtrato foi concentrado até a secura para produzir o composto do título (0,57 g 80% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₇H₁₃NO₂, 143,18; m/z encontrada, 144,1⁺.

[002441] Etapa B: (S)-1-Acetilpirrolidina-2-carbaldeído. Uma solução de dicloreto de oxalila (0,683 g, 5,38 mmols) em DCM seco (20 mL) foi resfriada até -78°C sob uma atmosfera de N₂ e (metilsulfinil)metano (0,840 g, 10,8 mmols) foi adicionado à mistura reacional, seguido por (S)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona (0,700 g, 4,89 mmols) e foi agitada por 30 minutos a -78°C. Trietilamina (2,473 g, 24,44 mmols) foi adicionada por gotejamento e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após o completo consumo de (S)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona, a reação foi arrefecida bruscamente com água destilada, agitada durante 5 minutos e a mistura reacional foi extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro e concentrados até a secura para produzir o composto do título (0,590 g, 85,5% de rendimento).

[002442] Etapa C: N-((R)-1-((*E*)-3-((S)-1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacrilil) piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874,150 mg, 0,265 mmol), (S)-1-acetilpirrolidina-2-carbaldeído (112 mg, 0,795 mmol), piperidina (0,30 mL), AcOH (0,10 mL), dioxano (10,0 mL), e peneiras moleculares de 4A (0,50 g) foi agitada a 100°C por 1 h sob N₂. A reação foi concentrada até a secura e foi purificada por cromatografia

em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (68 mg, 99% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₇H₃₅N₇O₅S, 689,8; m/z encontrada, 690,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,29 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,92-6,61 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,41-3,48 (m, 6H), 3,26-2,81 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 5H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,74-1,53 (m, 2H).

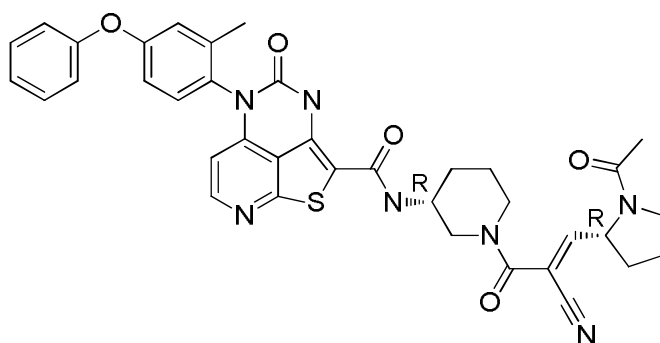
Exemplo 682: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002443] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-5-nitro-6-picolina, ciclobutanol e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, e K₂CO₃ na etapa A, e usando Zn no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₈N₆O₄S, 532,6; m/z encontrada, 533,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 – 6,72 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,9 Hz, 1H),

6,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,26 – 5,17 (m, 1H), 4,59 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 2H), 3,19 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,03 – 2,85 (m, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 2H), 1,65 – 1,51 (m, 1H).

Exemplo 683: *N*-((*R*)-1-((*E*)-3-((*R*)-1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

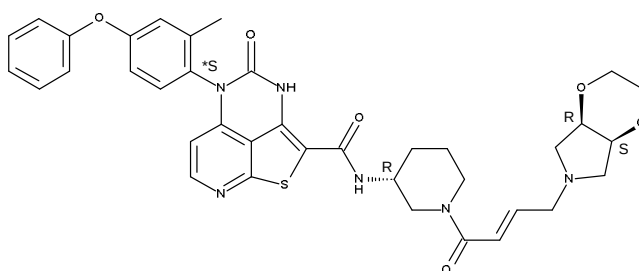


[002444] Etapa A: (*R*)-1-Acetilpirrolidina-2-carbaldeído. A uma solução de dicloreto de oxalila (439 mg, 3,46 mmols) em DCM seco (20 mL) resfriado até -78°C sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado (metilsulfonil)metano (540 mg, 6,91 mmols), seguido por (*R*)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona (450 mg, 3,14 mmols) e foi agitada por 30 minutos a -78°C . Trietilamina (1,59 g, 15,7 mmols) foi adicionada por gotejamento e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após o completo consumo de (*R*)-1-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona, a reação foi arrefecida bruscamente com água destilada, agitada durante 5 minutos e extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na_2SO_4 anidro e concentrados até a secura para produzir o composto do título (330 mg, 74,4% de rendimento).

[002445] Etapa B: *N*-((*R*)-1-((*E*)-3-((*R*)-1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacrilil)piperidin-3-il)-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 (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 874, 150 mg, 0,265 mmol), (R)-1-acetilpirrolidina-2-carbaldeído (112 mg, 0,795 mmol), piperidina (0,30 mL), AcOH (0,10 mL), dioxano (10,0 mL) e peneiras moleculares de 4A (0,50 g) foi agitada a 100°C por uma hora sob N₂. A reação foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (48 mg, 26% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₇H₃₅N₇O₅S, 689,8; m/z encontrada, 690,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,29 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,92-6,61 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,33-3,90 (m, 3H), 3,88-3,48 (m, 3H), 3,26-2,81 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 5H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,74-1,53 (m, 2H).

Exemplo 9: 5-(**S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((*R*)-1-((*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida



[002446] Etapla A:3,4-Di-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de benzila. A uma solução de 2,5-di-hidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de benzila (5,00 g, 24,6 mmols) em THF (40 mL) e água (15 mL) foram adicionados OsO₄ (62 mg, 0,25 mmol) e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (3,747 g, 31,98 mmols) e foi agitada à temperatura ambiente por 15 h. A mistura reacional foi concen-

trada até a secura e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi coletada e a a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ anidro, concentradas até a secura e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (4,8 g, 82% de rendimento).

[002447] Etapa B:(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-Hexa-hidro-dioxino[2,3-c]pirrol-6-carboxilato de benzila. 3,4-Di-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de benzila (4,8 g, 20 mmols), DCM (30 mL), e fluoreto de tetrabutylamônio (2,645 g, 10,12 mmols) foram adicionados a uma solução de NaOH (9,00 g, 225 mmol) em água (30 mL) e a mistura foi agitada a 55°C por 48 h. A reação foi extraída com DCM, concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (0,96 g, 18% de rendimento) como um sólido branco.

[002448] Etapa C:(4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-Hexa-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol. Uma solução de (4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-hexa-hidro-dioxino[2,3-c]pirrol-6-carboxilato de benzila (0,96 g, 3,6 mmols) e Pd(OH)₂ (51 mg, 0,36 mmol) em MeOH (10 mL) reagiu à temperatura ambiente por 3 horas sob H₂. A mistura foi filtrada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (0,43 g, 91% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[002449] ETAPA D:(E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-Hexa-hidro-dioxino[2,3-c]pirrol-6-il]but-2-enoato de metila. (4aR,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-hexa-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol (30 mg, 0,23 mmol) foi adicionado a uma mistura de (E)-4-bromobut-2-enoato de metila (41 mg, 0,23 mmol), di-isopropiletilamina (30 mg, 0,23 mmol) em THF (10 mL) e agitado à temperatura ambiente por 15 h. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (55 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

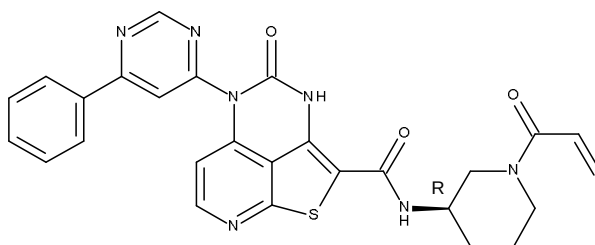
[002450] ETAPA E:Ácido (E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-hexa-hidro-dioxino[2,3-c]pirrol-6-il]but-2-enoico. (E)-4-[(4aR,7aS)-2,3,4a,5,7,7a-

Hexa-hidro-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6-il]but-2-enoato de metila (55 mg, 0,24 mmol) em solução aquosa de HCl saturada (4 M, 5 mL) reagiu sob refluxo durante uma hora. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (55 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

[002451] Etapa F5-(*S*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-((*R*)-1-((*E*)-4-((4*aR*,7*aS*)-tetra-hidro-2*H*-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6(3*H*)-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

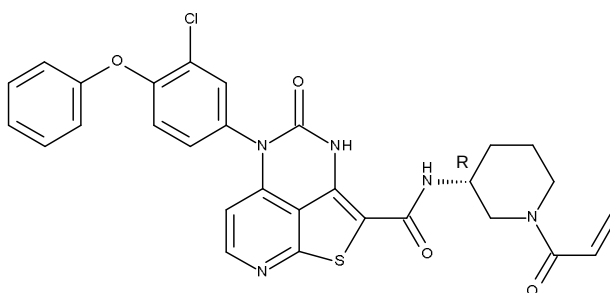
Uma solução de (*R*)-5-(*S*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) (120 mg, 0,24 mmol), ácido (*E*)-4-[(4*aR*,7*aS*)-2,3,4*a*,5,7,7*a*-hexa-hidro-dioxino[2,3-*c*]pirrol-6-il]but-2-enoico (51 mg, 0,24 mmol), HATU (119 mg, 0,312 mmol), em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 min, em seguida, di-isopropiletilamina (93 mg, 0,72 mmol) foi adicionada em porções e agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura reacional foi purificada por HPLC em fase reversa e por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (29 mg, 18% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₇H₃₈N₆O₆S, 694,8; m/z encontrada, 695,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): d 8,33-8,29 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,79-6,60 (m, 2H), 6,07-6,03 (m, 1H), 4,17-3,89 (m, 5H), 3,81-3,65 (m, 2H), 3,61-3,32 (m, 5H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H).

Exemplo 685: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



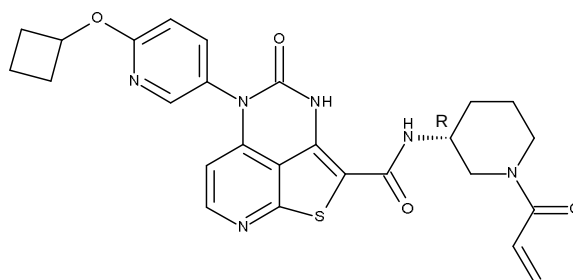
[002452] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 6-cloropirimidin-4-amina e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 6-fenilpiridazin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrada, 526,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 9,34-9,27 (m, 1H), 8,39-8,35 (m, 1H), 8,26-8,18 (m, 3H), 7,58-7,50 (m, 3H), 6,85-6,71 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 1H), 5,77-5,66 (m, 1H), 4,50-3,94 (m, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H).

Exemplo 686: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002453] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-I no Exemplo 1, e usando 5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 68) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₄ClN₅O₄S, 574,1; *m/z* encontrada, 574,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 7,22-7,10 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,25-6,11 (m, 2H), 5,78-5,62 (m, 1H), 4,58-4,25 (m, 1H), 4,21-3,81 (m, 2H), 3,25-3,03 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 1H).

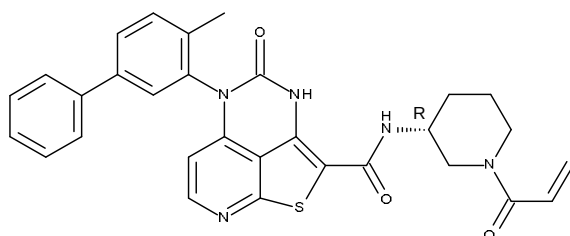
Exemplo 687: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002454] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 6-(ciclobutoxi)piridin-3-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₆N₆O₄S, 518,6; *m/z* encontrada, 519,2⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*

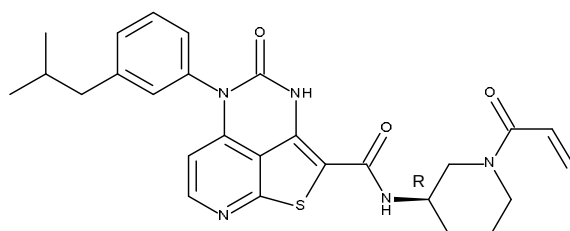
= 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 1H), 6,23 – 6,16 (m, 2H), 5,73 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 5,27 – 5,18 (m, 1H), 4,57 – 4,28 (m, 1H), 4,21 – 3,92 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,54 – 2,46 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 2H), 1,66 – 1,52 (m, 1H).

Exemplo 688: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



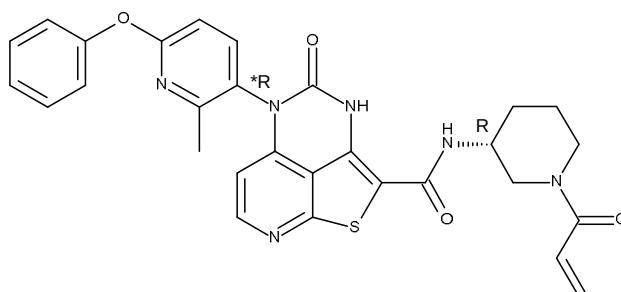
[002455] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzeno e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico na etapa A (com na etapa de redução com Pd/C), e usando o Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando 2-metil-5-fenilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_3S$, 537,6; m/z encontrada, 538,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32-8,18 (m, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 6,89-6,60 (m, 1H), 6,28-6,10 (m, 1H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,79-5,61 (m, 1H), 4,63-4,22 (m, 1H), 4,21-3,84 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,75-1,44 (m, 2H).

Exemplo 689: (R)-N-(1-Acrilolpiperidin-3-il)-5-(3-isobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



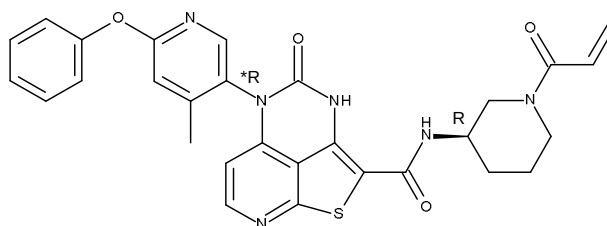
[002456] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 1-bromo-3-nitrobenzeno e ácido isobutilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas B-I no Exemplo 1, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando 3-isobutilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₃S, 503,6; m/z encontrada, 504,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30-8,23 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,77-5,67 (m, 1H), 4,53-3,94 (m, 3H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H).

Exemplo 10: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



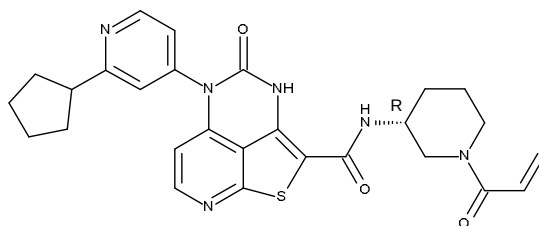
[002457] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 670) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H 5 µm 250x20 mm, fase móvel: 75% de CO₂, 25% de MeOH) produziu o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,16 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 1H), 6,26 – 6,12 (m, 2H), 5,79 – 5,69 (m, 1H), 4,64 – 4,24 (m, 1H), 4,22 – 3,90 (m, 2H), 3,26 – 3,09 (m, 1H), 3,03 – 2,84 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).

Exemplo 691: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002458] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, (incluindo a etapa A de resolução quiral após a etapa F para obter o *R atropisômero) no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,39 – 8,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,13 – 8,08 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,07 – 7,02 (s, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 1H), 6,26 – 6,14 (m, 2H), 5,79 – 5,69 (m, 1H), 4,59 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 3,92 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 1H).

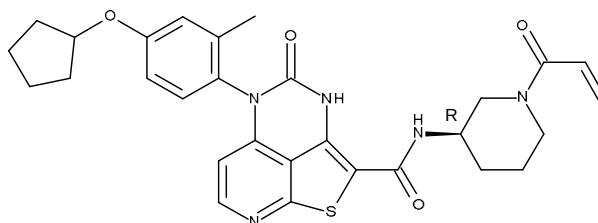
Exemplo 692: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002459] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando ácido ciclopenten-1-ilborônico no lugar do ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 6-ciclopentilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxi-

lato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{28}N_6O_3S$, 516,6; m/z encontrada, 517,5 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,68 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 6,86-6,69 (m, 1H), 6,25- 6,09 (m, 2H), 5,77-5,62 (m, 1H), 4,56-4,29 (m, 1H), 4,24-3,86 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 3H), 1,91-1,65 (m, 8H), 1,60-1,48(m, 1H).

Exemplo 693: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

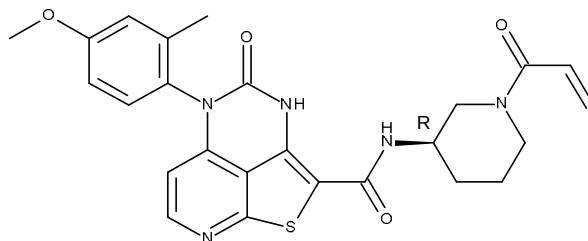


[002460] Etapa A:2-Cloro-4-((4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)amino)nicotinonitrila. A uma solução de 2-cloro-4-((4-hidróxi-2-metilfenil)amino)nicotinonitrila (Intermediário 14, 500 mg, 1,93 mmol), ciclopentanol (166 mg, 1,93 mmol), e PPh_3 (1,0 g, 3,8 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado DIAD (3,8 mL, 3,8 mmols) a $-78^\circ C$, e aquecida até $80^\circ C$ de um dia para o outro. A reação foi arrefecida bruscamente com H_2O (10 mL), extraída com DCM, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (220 mg, 35% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{18}H_{18}ClN_3O$, 327,81; m/z encontrada, 328,1 $^+$.

[002461] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas D-I, no Exemplo 1, e usando 2-Cloro-4-((4-

(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)amino)nicotinonitrila no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{31}N_5O_4S$, 545,7; m/z encontrada, 546,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,74-5,68 (m, 1H), 4,91-4,86 (m, 1H), 4,58-4,31 (m, 1H), 4,17-3,98 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 5H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,57-1,45 (m, 1H).

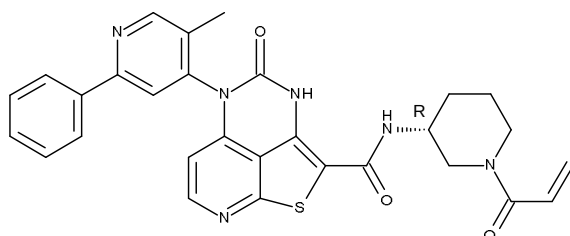
Exemplo 694: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002462] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-I, no Exemplo 1, e usando 4-metóxi-2-metilanilina no lugar de 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_4S$, 491,6; m/z encontrada, 492,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,34-8,24 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,27-6,13 (m, 1H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,79-5,68 (m, 1H), 4,61-4,26 (m, 1H), 4,20-

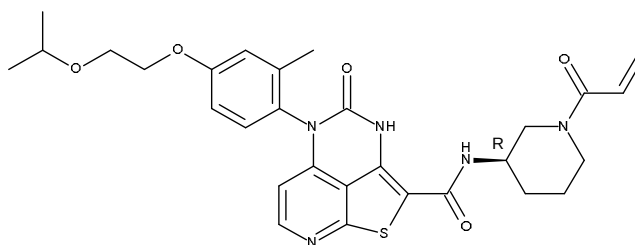
3,89 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 4H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H).

Exemplo 695: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



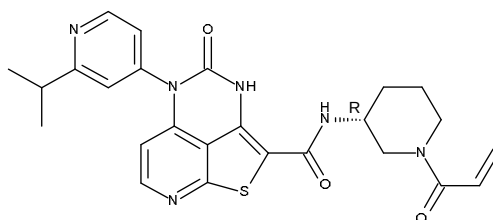
[002463] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloro-5-metilpiridin-4-amina, DMAP, anidrido acético e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 5-metil-2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; m/z encontrada, 539,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,73 (s, 1H), 8,35-8,26 (m, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 3H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,24-6,09 (m, 2H), 5,77-5,62 (m, 1H), 4,62-4,26 (m, 1H), 4,22-3,89 (m, 2H), 3,29-3,08 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H).

Exemplo 696: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropoxietóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



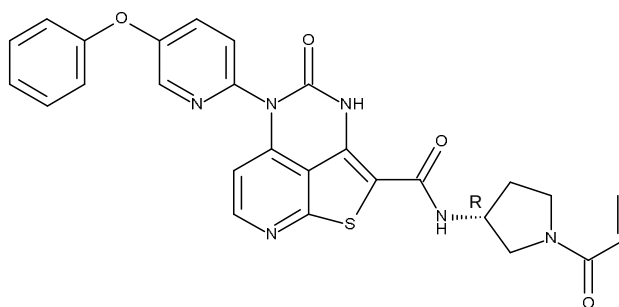
[002464] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e 2-isopropoxietanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₃N₅O₅S, 563,7; m/z encontrada, 564,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,84-6,73 (m, 1H), 6,28-6,12 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,79-5,67 (m, 1H), 4,55-4,27 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,2, 6H).

Exemplo 697: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002465] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloro-4-nitro-piridina e 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico na etapa A, e usando Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-isopropilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₆N₆O₃S, 490,6; m/z encontrada, 491,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,86-6,70 (m, 1H), 6,24-6,06 (m, 2H), 5,76-5,59 (m, 1H), 4,59-4,30 (m, 1H), 4,27-3,84 (m, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

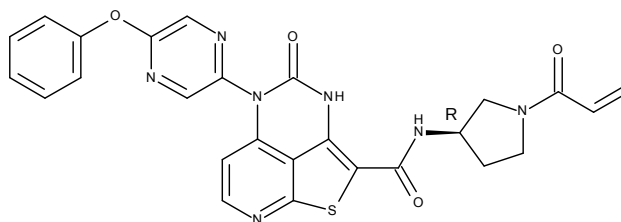
Exemplo 698: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002466] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I, no Exemplo 1, e usando 5-bromo-2-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₂N₆O₄S, 526,6; m/z encontrada, 527,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) (δ 9,55 (s, 1H), 8,55 - 8,21 (m, 2H), 7,57 - 7,36 (m, 4H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 6,71 (m,

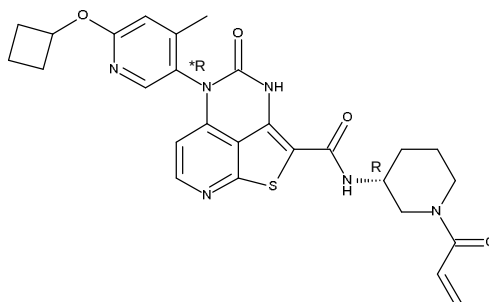
3H), 6,49 - 6,31 (m, 2H), 6,26 - 6,17 (m, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 4,80 - 4,61 (m, 1H), 4,01 - 3,38 (m, 4H), 2,41 - 1,94 (m, 2H).

Exemplo 699: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



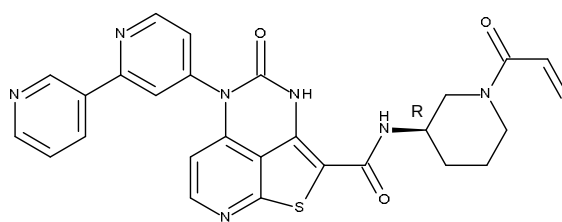
[002467] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-G, no Exemplo 1, e usando 5-bromopirazin-2-amina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando 5-fenoxipirazin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₇O₄S, 527,6; m/z encontrada, 528,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,53-8,47 (m, 1H), 8,39-8,25 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,34-7,19 (m, 3H), 6,72-6,52 (m, 1H), 6,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,02-3,49 (m, 4H), 2,43-2,01 (m, 2H).

Exemplo 700: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002468] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, ciclobutanol e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, K₂CO₃ e fenol na etapa A, e usando Zn no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₈N₆O₄S, 532,6; m/z encontrada, 533,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 6,24 – 6,17 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,74 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,23 – 5,15 (m, 1H), 4,54 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 3,92 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 2H), 2,21 – 2,12 (m, 5H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).

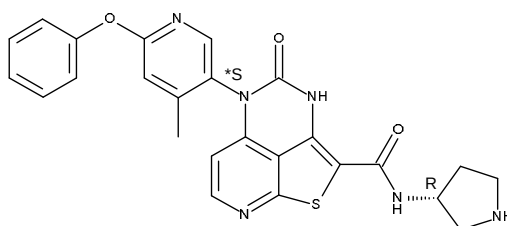
Exemplo 701: (*R*)-5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-*N*-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002469] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloropiridin-4-amina e ácido 3-piridilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C reduction na etapa A, e usando Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 2-(3-piridil)piridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de

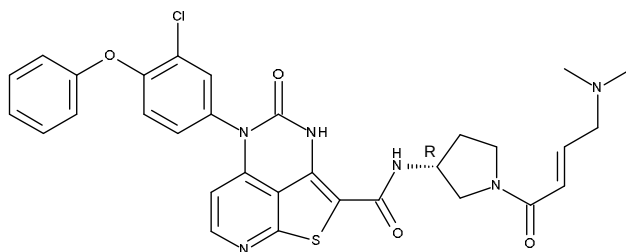
(3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; *m/z* encontrada, 526,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 9,27-9,23 (m, 1H), 8,95-8,90 (m, 1H), 8,62-8,57 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 6,84-6,70 (m, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 6,21-6,12 (m, 1H), 5,76-5,63 (m, 1H), 4,58-4,25 (m, 1H), 4,22-3,89 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H).

Exemplo 702: (*R*)-5-(**S*)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



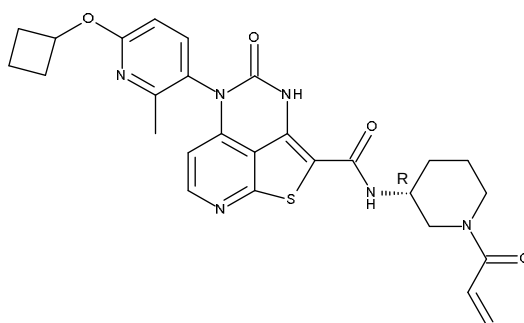
[002470] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **S*) no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K₂CO₃ na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; *m/z* encontrada, 487,0+. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) (δ 8,60 – 8,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,22 – 8,18 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (s, 1H), 6,61 – 6,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 3,64 – 3,58 (m, 2H), 3,51 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 4H).

Exemplo 703: (R,E)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



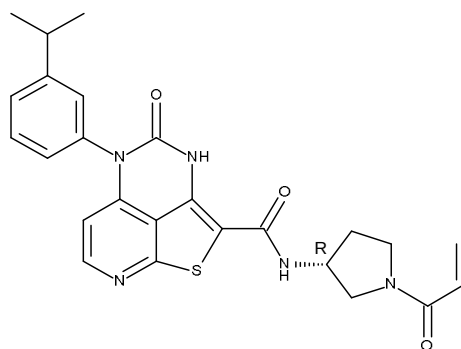
[002471] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I, no Exemplo 1, e usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico e HATU no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₂₉ClN₆O₄S, 617,1; m/z encontrada, 617,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,21-8,13 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 1H), 6,51-6,40 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,02-3,51 (m, 4H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 6H), 2,23-2,08 (m, 1H).

Exemplo 704: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-2-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002472] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-5-nitro-6-picolina e ciclobutanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Zn no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₈N₆O₄S, 532,6; *m/z* encontrada, 533,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,85 – 6,73 (m, 2H), 6,24 – 6,16 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,69 (m, 1H), 5,26 – 5,16 (m, 1H), 4,58 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 3,92 (m, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 – 2,12 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 1H).

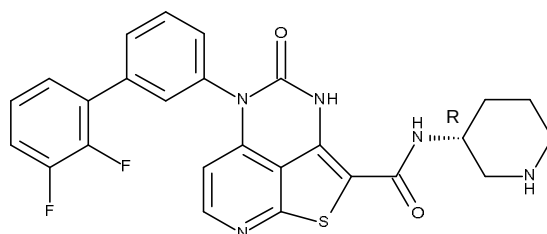
Exemplo 705: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002473] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3-isopropilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1)

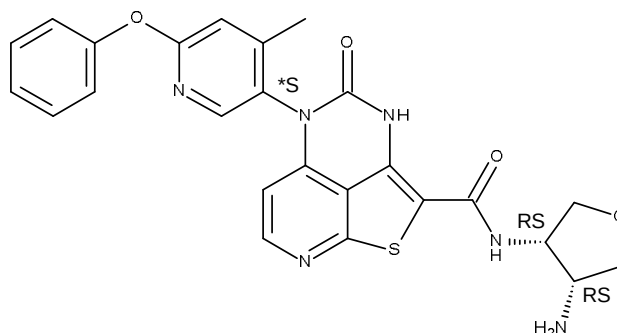
na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{25}N_5O_3S$, 475,6; m/z encontrada, 476,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,68-6,54 (m, 1H), 6,32-6,23 (m, 1H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 4,69-4,55 (m, 1H), 4,02-3,49 (m, 4H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,38-2,01 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H).

Exemplo 706: (R)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



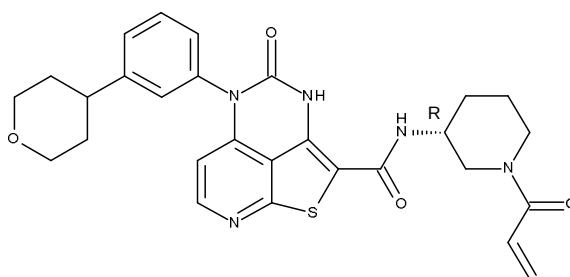
[002474] O composto do título foi sintetizado como no Exemplo 498, etapas A-D. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{21}F_2N_5O_2S$, 505,5; m/z encontrada, 506,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,53 (br, 1H), 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,82-7,69 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,41-7,17 (m, 3H), 6,18 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,90-1,67 (m, 2H).

Exemplo 707: N-((1RS,2RS)-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.



[002475] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o *S atropisômero) no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando cis-diaminotetra-hidrofurano, anidrido 1-propano-fosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 502,6; *m/z* encontrada, 503,0+. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) (δ 8,30 – 8,27 (m, 1H), 8,09 – 8,05 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,05 – 7,02 (s, 1H), 6,11 – 6,04 (m, 1H), 4,71 – 4,63 (m, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 3,85 – 3,80 (m, 1H), 3,78 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 3H).

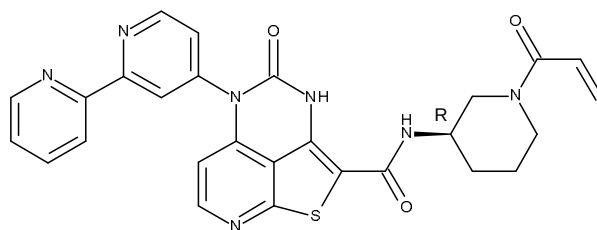
[002476] Exemplo 708: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002477] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-C, e usando 3-tetra-hidropiran-4-ilanilina (Intermediário 47) no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 531,6; *m/z* encontrada, 532,0+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 1H),

6,20 (dd, $J = 16,9, 6,2$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,73 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 4,58 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 3,92 (m, 4H), 3,61 – 3,52 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,52 (m, 1H).

Exemplo 709: (R)-5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



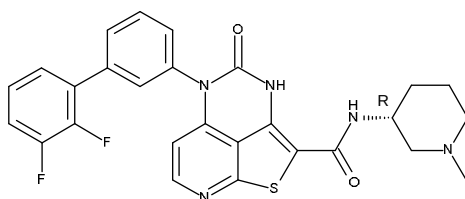
[002478] Etapa A:5-(2-Cloropiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-E no Exemplo 1, e usando 2-cloropiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, para produzir o composto do título.

[002479] Etapa B:5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila. Uma solução de trimetil(2-piridil)estano (0,536 g, 2,22 mmol), 5-(2-cloropiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (0,80 g, 1,1 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,128 g, 0,111 mmol) em DMF (10 mL) foi desgaseificada sob N_2 e foi agitada a 85°C por 4 horas. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (0,50 g, 56% de rendimento) como um sólido amarelo.

[002480] Etapa C:(R)-5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-G no Exemplo 1, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-

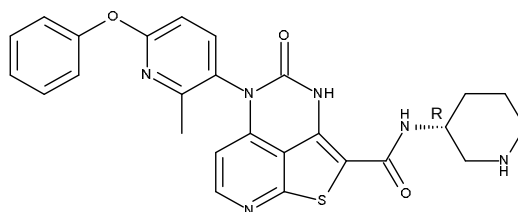
5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_7O_3S$, 525,6; m/z encontrada, 526,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,94-8,81 (m, 1H), 8,65-8,58 (m, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 8,44-8,36 (m, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 7,98-7,86 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 6,87-6,70 (m, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 6,23-6,12 (m, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,57-4,22 (m, 1H), 4,22-3,89 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H).

Exemplo 710: (R)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



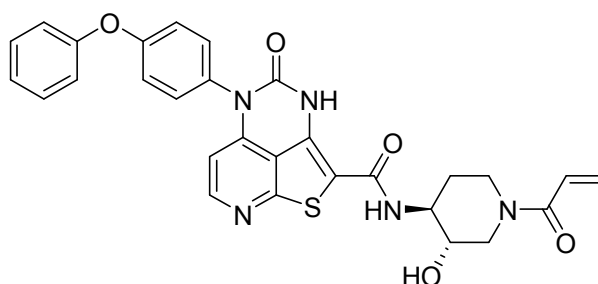
[002481] A uma solução de (R)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 706, 100 mg, 0,198 mmol) e formaldeído (0,5 mL, 37% em peso, em H_2O) em MeOH (5 mL) foi adicionado $NaBH(AcO)_3$ (176 mg, 0,831 mmol) e ela foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo pálido. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}F_2N_5O_2S$, 519,6; m/z encontrada, 520,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 3H), 6,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 5H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H).

Exemplo 711: (R)-5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002482] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{24}N_6O_3S$, 500,6; m/z encontrada, 501,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 12,1, 3,8 Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,01 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,94 – 1,73 (m, 2H).

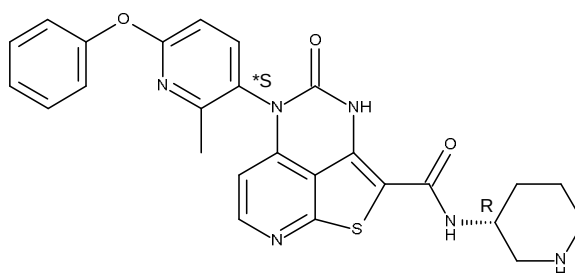
Exemplo 11: N-(trans-1-Acridoil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;



[002483] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 1, etapa I, e usando N-(trans-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-ace-

naftileno-2-carboxamida (Exemplo 615) no lugar de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₅N₅O₅S, 555,6; m/z encontrada, 556,1 +. RMN 1H (500 MHz, Clorofórmio-d₃) δ 8,29 (dq, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 7,25 – 7,09 (m, 5H), 6,63 (ddd, J = 26,2, 16,2, 10,9 Hz, 1H), 6,33 – 6,24 (m, 1H), 6,24 – 6,12 (m, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 4,19 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,20 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,63 (q, J = 16,6, 14,2 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 12,9 Hz, 1H).

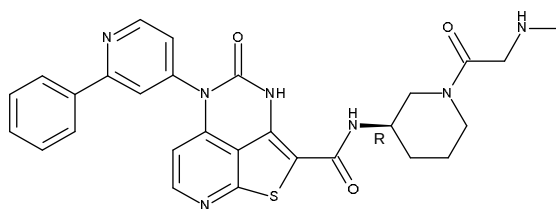
Exemplo 713: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002484] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 662, etapas A-B, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 4-metil-6-fenoxipiridin-3-amina na etapa A, seguido por tratamento com o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S no Exemplo 1, e usando 5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila no lugar de 4-[2-metil-N-(metilcarbamoil)-4-fenoxianilino]-3a,4-di-hidrotieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-

fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,6; m/z encontrada, 501,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 2H).

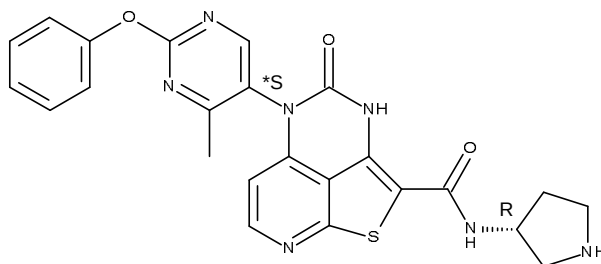
Exemplo 714: (R)-N-(1-(Metilglicil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002485] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 662, etapas A-B, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 4-metil-6-fenoxipiridin-3-amina na etapa A, seguido por tratamento do produto sob condições análogas às descritas no Método 1, etapas F-I no Exemplo 1, e usando 4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila no lugar de 4-[2-metil-N-(metilcarbamoil)-4-fenoxianilino]-3a,4-di-hidro-tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila na etapa F, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil(metil)amino]acético (Intermediário 21) e HATU no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I, seguido por desproteção do Boc usando solução aquosa saturada de HCl e MeOH, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₃S, 541,6; m/z encontrada, 542,2⁺. RMN ¹H (400

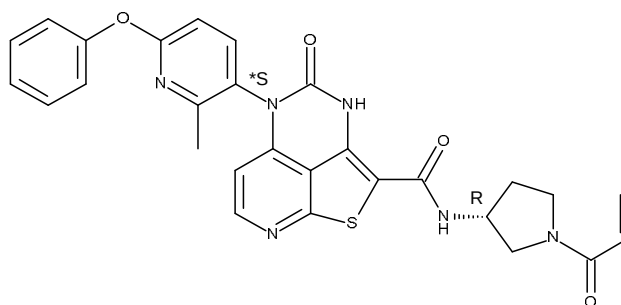
MHz, CD₃OD(δ 8,83-8,76 (m, 1H), 8,12-8,05 (m, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,13-5,99 (m, 1H), 4,47-3,79 (m, 4H), 3,73-3,44 (m, 2H), 3,24-3,06 (m, 1H), 2,67-2,51 (m, 3H), 2,06-1,70 (m, 3H), 1,65-1,54 (m, 1H).

Exemplo 715: (R)-5-(^{*}S)-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



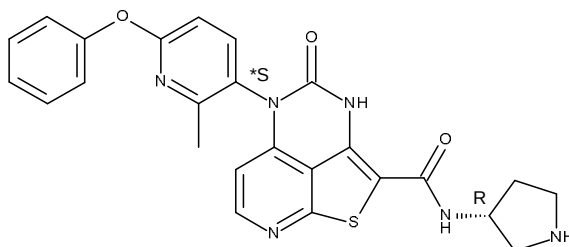
[002486] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-H, (incluindo o método de resolução quiral, Método A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina, dimetilglicina e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K₂CO₃ na etapa A, e na etapa B, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₃S, 487,5; m/z encontrada, 488,0+. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD(δ 8,56 – 8,54 (s, 1H), 8,54 – 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 6,57 – 6,53 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,56 (m, 1H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,36 – 2,33 (s, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 1H).

Exemplo 716: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



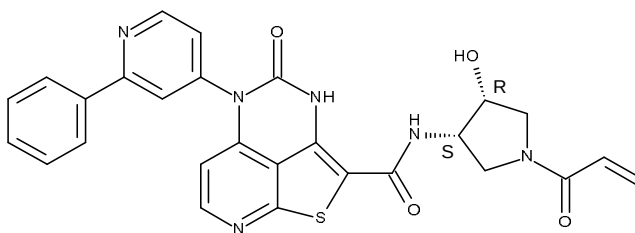
[002487] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-I, (incluindo o método de resolução quiral A após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K₂CO₃ na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, e usando prop-2-enoato de prop-2-enoíla, acetonitrila e di-isopropiletilamina no lugar de cloreto de prop-2-enoíla, DCM e trietilamina na etapa I, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z encontrada, 541,0+. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) (δ 8,38 – 8,35 (m, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 6,93 – 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,67 – 6,56 (m, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 1H), 6,18 – 6,13 (m, 1H), 5,78 – 5,72 (m, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,03 – 3,49 (m, 4H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,23 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,19 – 2,04 (m, 1H).

Exemplo 717: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



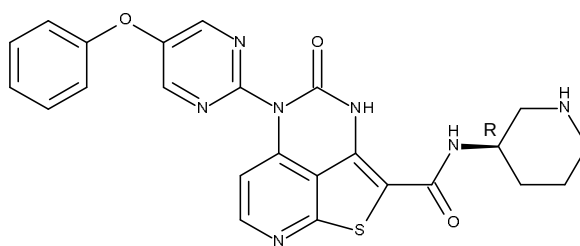
[002488] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K₂CO₃ na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; m/z encontrada, 487,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,55 – 8,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 6,99 – 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,47 – 6,42 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,32 – 2,17 (m, 4H).

Exemplo 718: N-((3*S*,4*R*)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002489] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloropiridin-4-amina e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 24) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₂N₆O₄S, 526,6; *m/z* encontrada, 527,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,38-8,29 (m, 1H), 8,09-8,00 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 4H), 6,63-6,52 (m, 1H), 6,33-6,23(m, 2H), 5,78-5,70(m, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 4,05 -3,52 (m, 4H).

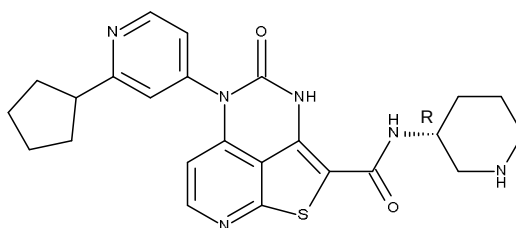
Exemplo 719: (R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002490] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-H, no Exemplo 1, e usando 5-bromopirimidin-2-amina, *N,N*-dimetilglicina, e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K₂CO₃ na etapa A, e na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₃S, 487,5; *m/z* encontrada, 488,1⁺. RMN ¹H (400 MHz,

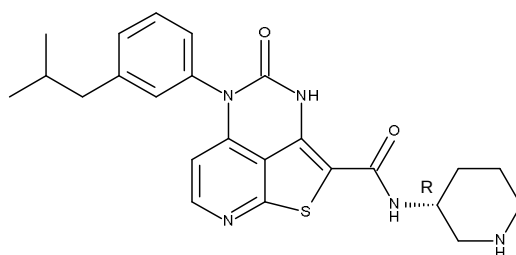
CD₃OD(δ 8,71-8,67 (m, 2H), 8,39-8,35 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 6,35-6,31 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,88-1,66 (m, 2H).

Exemplo 720: (R)-5-(2-Ciclopentilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



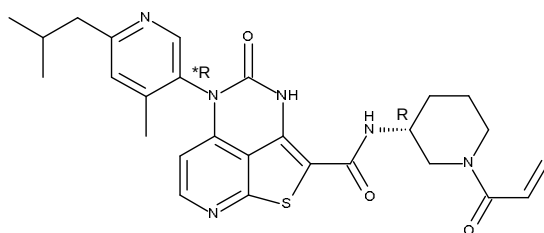
[002491] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando ácido ciclopenten-1-ilborônico no lugar de ácido ciclo-hexen-1-ilborônico na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-ciclopentilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₆N₆O₂S, 462,6; m/z encontrada, 463,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,73-8,66 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,26-6,15 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,58-3,47(m, 1H), 3,38-3,31(m, 2H), 3,01-2,90 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,90-1,69 (m, 8H).

Exemplo 721: (R)-5-(3-Isobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002492] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 1-bromo-3-nitrobenzeno e ácido isobutilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico na etapa A para produzir 3-isobutilanilina. Isso foi seguido por Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-isobutilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₂S, 449,6; m/z encontrada, 450,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,43 (s, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,12-6,05 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,96-1,69 (m, 3H), 0,95-0,91 (m, 6H).

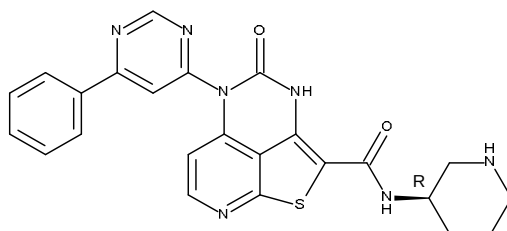
Exemplo 722: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002493] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G, no Exemplo 1, e usando ácido 5-(**R*)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 83) e 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar 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 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z encontrada,

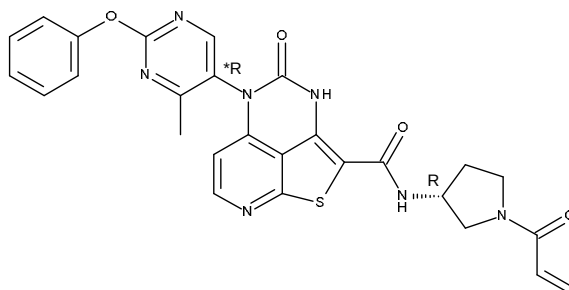
519,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,43 – 8,39 (s, 1H), 8,38 – 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (s, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 1H), 6,25 – 6,15 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,07 – 6,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,68 (m, 1H), 4,60 – 4,26 (m, 1H), 4,24 – 3,92 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,20 – 2,02 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,67 – 1,51 (m, 1H), 1,05 – 0,90 (dd, *J* = 6,8, 1,5 Hz, 6H).

Exemplo 723: (R)-4-Oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



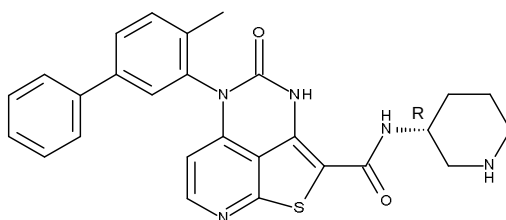
[002494] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 6-cloropirimidin-4-amina e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem a etapa com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 6-fenilpirimidin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; *m/z* encontrada, 472,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 9,35-9,28 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,25-8,17 (m, 3H), 7,58-7,50 (m, 3H), 6,61-6,55 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H).

Exemplo 724: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}R)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



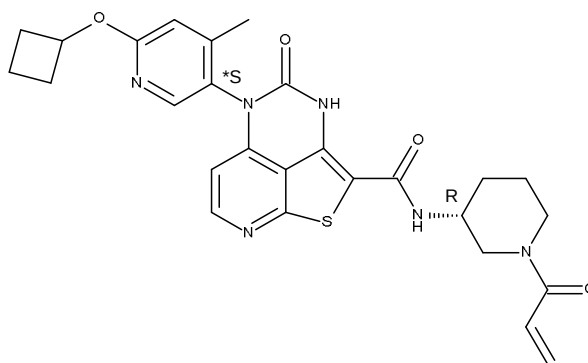
[002495] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-G, (incluindo a Separação Quiral, do Método A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R), no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina, ácido 2-(dimetilamino)acético e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K₂CO₃ na etapa A, e na etapa B, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,0+. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 6,68 – 6,55 (m, 1H), 6,32 – 6,25 (m, 2H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 4,70 – 4,55 (m, 1H), 4,05 – 3,46 (m, 4H), 2,40 – 2,03 (m, 5H).

Exemplo 725: (R)-5-(4-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002496] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzeno e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-metil-5-fenilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₂S, 483,6; *m/z* encontrada, 484,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,28-8,16 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,01-5,92 (m, 1H), 4,26-4,12 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,96-2,72 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H).

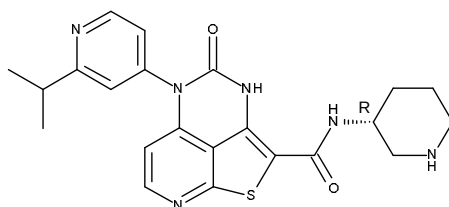
Exemplo 12: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002497] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 672) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: Chiralpalk AS-H 5 µm 250*20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₈N₆O₄S, 532,6; *m/z* encontrada, 533,1⁺. RMN ¹H (400 MHz,

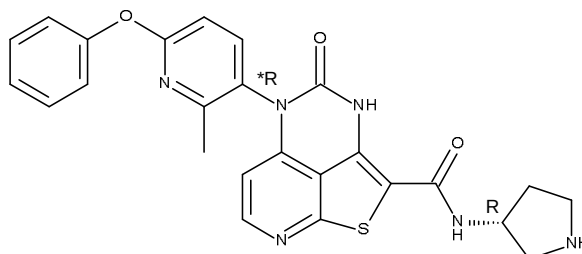
CD₃OD(δ 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 2H), 6,20 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,69 (m, 1H), 5,24 – 5,12 (m, 1H), 4,58 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 2H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 2H), 2,23 – 2,12 (m, 5H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 2H), 1,66 – 1,52 (m, 1H).

Exemplo 727: (R)-5-(2-Isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



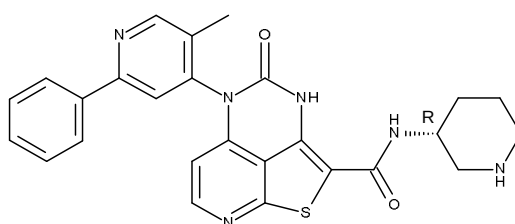
[002498] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloro-4-nitropiridina e 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-isopropilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₄N₆O₂S, 436,5; m/z encontrada, 437,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,32-4,21(m, 1H), 3,57-3,46(m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,01-2,90(m, 2H), 2,14-2,01(m, 2H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Exemplo 728: (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



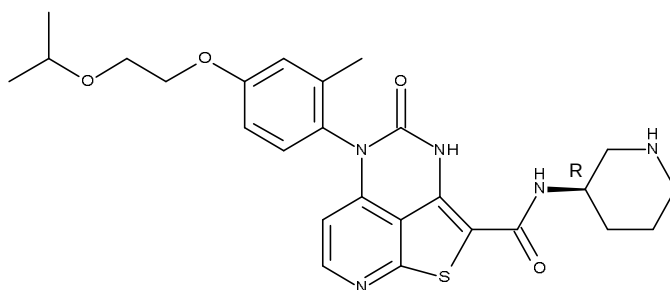
[002499] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R) no Exemplo 1, e usando 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila e diisopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; m/z encontrada, 487,0+. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) (δ 8,60 – 8,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,01 – 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,58 – 6,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,30 (s, 3H), 2,29 – 2,20 (m, 1H).

Exemplo 729: (R)-5-(5-Metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002500] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloro-5-metilpiridin-4-amina, anidrido acético, DMAP e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 5-metil-2-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₂S, 484,6; m/z encontrada, 485,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,53-7,41 (m, 3H), 6,20-6,12 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H).

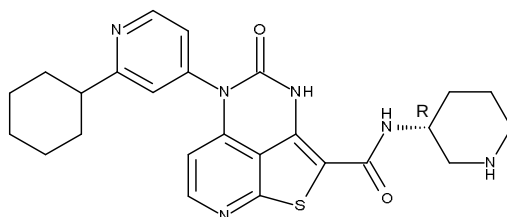
Exemplo 730: (R)-5-(4-(2-Isopropoxietóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002501] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e 2-isopropoxietanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₃₁N₅O₄S, 509,6; m/z encontrada, 510,2⁺.

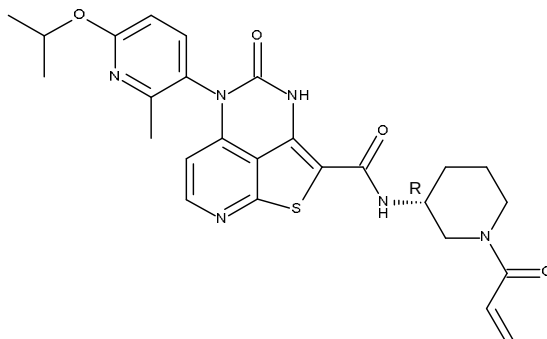
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 5,72 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 6,1$, 6H).

Exemplo 731: (R)-5-(2-Ciclo-hexilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



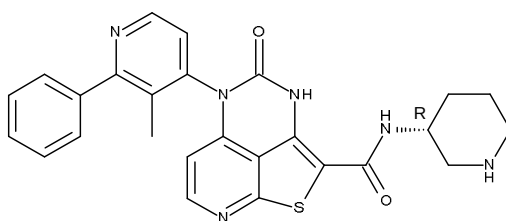
[002502] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-ciclo-hexilpiridin-4-amina (Exemplo 677, etapa A) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 476,6; m/z encontrada, 477,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD e $\text{DMSO}-d_6$) (δ 8,62 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,27-8,24 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 1H), 1,97-1,63 (m, 9H), 1,56 -1,45 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 1H).

Exemplo 732: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



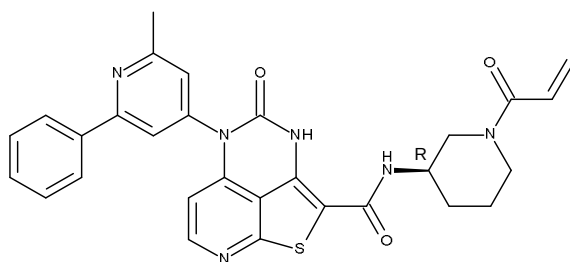
[002503] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1, e usando 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina e 2-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Zn no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z encontrada, 521,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,85 – 6,70 (m, 2H), 6,26 – 6,17 (m, 1H), 6,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,39 – 5,29 (m, 1H), 4,58 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 3,92 (m, 2H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,40 – 1,34 (m, 6H).

Exemplo 733: (R)-5-(3-Metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002504] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-metil-2-fenilpiridin-4-amina (Intermediário 48) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₂S, 484,6; m/z encontrada, 485,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58-7,47 (m, 6H), 6,20 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,88 -1,73 (m, 2H).

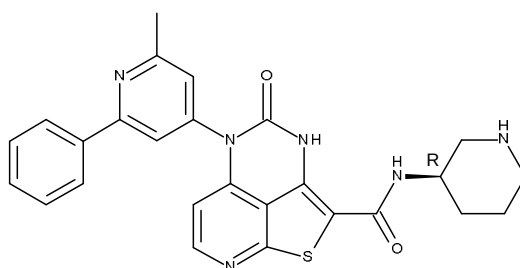
Exemplo 734: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002505] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina, anidrido acético e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 2-metil-6-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; m/z encontrada,

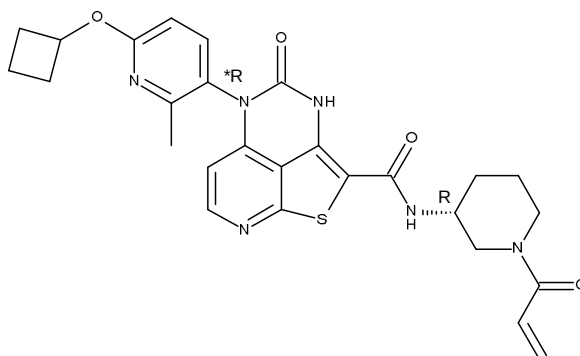
539,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 6,83-6,70 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,22-6,11 (m, 1H), 5,77-5,62 (m, 1H), 4,57-4,26 (m, 1H), 4,22-3,90 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H).

Exemplo 735: (R)-5-(2-Metil-6-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



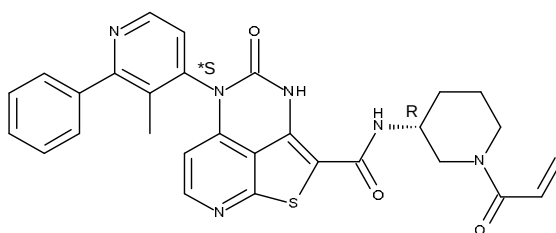
[002506] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina, anidrido acético e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 2-metil-6-fenilpiridin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxi-anilina na etapa C, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₂S, 484,6; *m/z* encontrada, 485,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,47-8,42 (m, 1H), 8,40-8,27 (m, 1H), 8,07-7,97 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,53-7,24 (m, 4H), 6,36-6,20 (m, 1H), 4,34-4,19 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 3H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,91-1,66 (m, 2H).

Exemplo 13: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



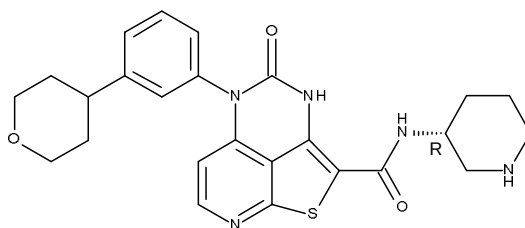
[002507] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 672) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: Chiralpalk AS-H 5 µm 250*20 mm, fase móvel: 70% de CO₂, 30% de MeOH) para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₈N₆O₄S, 532,6; m/z encontrada, 533,1 ⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,70 (m, 2H), 6,20 (dd, J = 16,7, 4,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 5,26 – 5,16 (m, 1H), 4,61 – 4,25 (m, 1H), 4,21 – 3,91 (m, 2H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 2,08 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,67 (m, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 1H).

Exemplo 737: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(3-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002508] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-G, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) no Exemplo 1, e usando 3-metil-2-fenilpiridin-4-amina (Intermediário 48) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₃S, 538,6; m/z encontrada, 539,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,66 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 6H), 6,83-6,71 (m, 1H), 6,24-6,12 (m, 2H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,60 - 4,28 (m, 1H), 4,22-3,88 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,97- 2,80 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H).

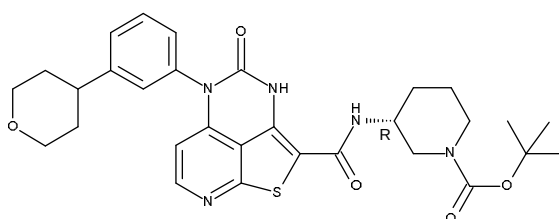
Exemplo 738: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002509] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 3-tetra-hidropiran-4-ilanilina (Intermediário 47) no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₇N₅O₃S, 477,6; m/z encontrada, 478,0⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) (δ 8,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,61 – 3,52 (m, 3H), 3,36 (d,

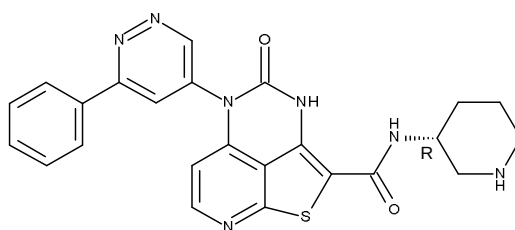
$J = 12,8$ Hz, 1H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,92 – 1,75 (m, 6H).

Exemplo 739: 3-(4-Oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila



[002510] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapa A, e usando 3-tetra-hidropiran-4-ilanilina (Intermediário 47) no lugar de 3-ciclobutylanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{35}N_5O_5S$, 577,7; m/z encontrada, 578,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 3H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,01 – 2,73 (m, 3H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 5H), 1,68 – 1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

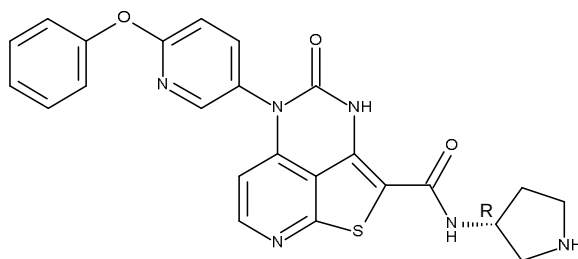
Exemplo 740: (R)-4-Oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002511] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando 6-cloropiridazin-4-

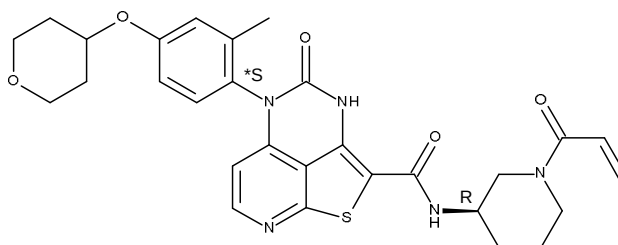
amina e ácido fenilborônico no lugar de 2-cloro-4-nitropiridina e ácido ciclo-hexen-1-ilborônico e sem redução com Pd/C na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 6-fenilpiridazin-4-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; *m/z* encontrada, 472,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 9,38-9,26 (m, 1H), 8,50-8,39 (m, 2H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,19-8,10 (m, 2H), 7,62-7,51 (m, 3H), 6,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,69 (m, 2H).

Exemplo 741: (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



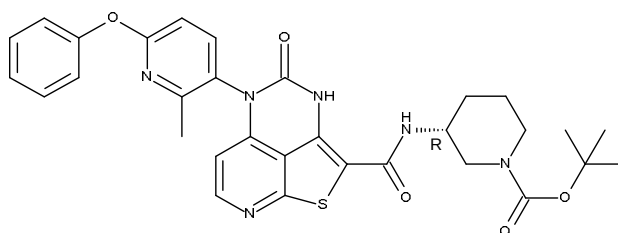
[002512] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, no Exemplo 1, e usando 2-cloro-5-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀N₆O₃S, 472,5; *m/z* encontrada, 473,0+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 9,46 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,26 (s, 6H), 5,98 (s, 1H), 4,74 (d, *J* = 71,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 5H), 2,18 (t, *J* = 61,7 Hz, 2H).

Exemplo 742: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



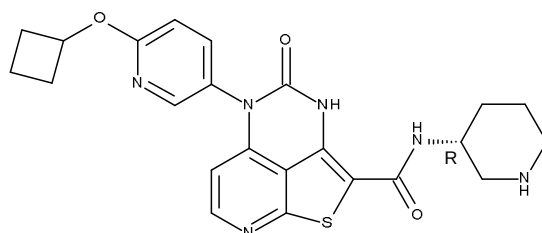
[002513] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas D-I no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-(2-metil-4-tetrahidropiran-4-iloxianilino)piridina-3-carbonitrila (Intermediário 31) no lugar de 2-cloro-4-(2-metil-4-fenoxianilino)piridina-3-carbonitrila na etapa D, e usando o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₃₁N₅O₅S, 561,7; m/z encontrada, 562,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,31-8,27 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,22-6,17 (m, 1H), 6,04-6,00 (m, 1H), 5,74-5,69 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,33-4,11 (m, 1H), 4,07-3,85 (m, 4H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 3H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H)

Exemplo 743: 3-(5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila



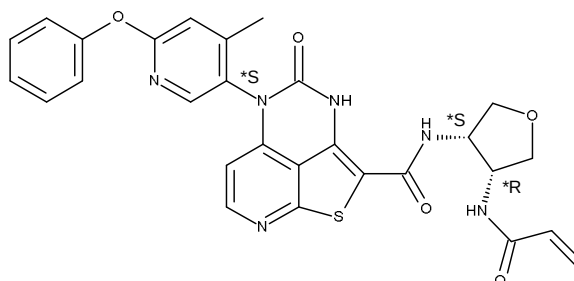
[002514] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapa A, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_5S$, 600,7; m/z encontrada, 601,2+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 5,5, 1,7$ Hz, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,07 – 2,76 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05 – 2,01 (m, 1H), 1,82 – 1,76 (m, 1H), 1,67 – 1,51 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Exemplo 744: (R)-5-(6-Ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



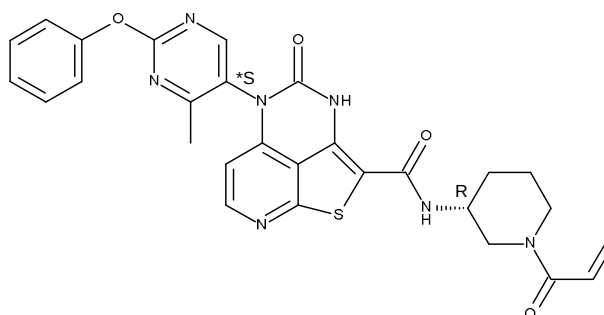
[002515] O composto do título foi preparado usando os procedimentos descritos no Exemplo 534, etapas A-B, e usando 6-(ciclobutóxi)piridin-3-amina no lugar de 3-ciclobutilanilina na etapa A, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{24}N_6O_3S$, 464,5; m/z encontrada, 465,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,31 – 5,20 (m, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,54 (dd, $J = 12,3, 4,1$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,60 – 2,48 (m, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,95 – 1,70 (m, 4H).

Exemplo 14: *N*-((3^{*S},4^{*R})-4-Acrilamidotetra-hidrofuran-3-il)-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.



[002516] Uma purificação foi realizada no Exemplo 668 usando SFC quiral (fase estacionária: CHIRALPAK IC 5 µm 250 x 21 mm, fase móvel: 45% de CO₂, 55% de EtOH) para produzir o composto do título como um único enantiômero. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₅S, 556,6; m/z encontrada, 557,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,40 – 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,13 – 8,02 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,30 – 7,15 (m, 3H), 7,10 – 7,01 (s, 1H), 6,35 – 6,13 (m, 3H), 5,70 – 5,59 (dd, *J* = 9,7, 2,3 Hz, 1H), 4,81 – 4,67 (m, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 3,88 – 3,75 (m, 2H), 2,24 – 2,14 (s, 3H).

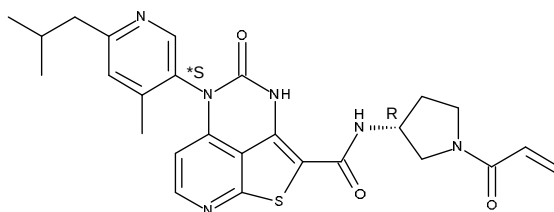
Exemplo 746: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(^{*S})-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002517] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-I, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*S}), no Exemplo 1, e

usando 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina, ácido 2-(dimetilamino)acético e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e K_2CO_3 na etapa A, e na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, e usando prop-2-enoato de prop-2-enoíla e di-isopropiletilamina no lugar de cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina na etapa I, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$, 555,6; *m/z* encontrada, 556,0+. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ 8,38 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,21 (m, 3H), 6,69 – 6,53 (m, 1H), 6,33 (dd, *J* = 32,8, 16,8 Hz, 1H), 6,08 – 6,02 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,17 – 4,02 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,38 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H).

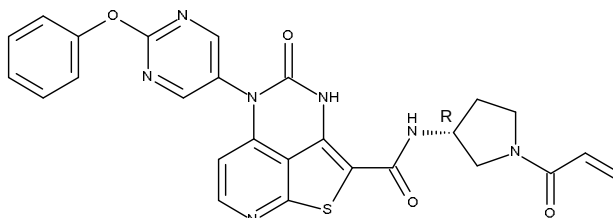
Exemplo 747: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002518] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Exemplo 1, Método 1, etapas G-I, usando 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 (Intermediário 82) e (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 504,6; *m/z* encontrada, 505,0+. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ 10,74 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,50 – 6,32 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,97 – 5,91 (m, 1H), 5,70 (ddt, *J* = 19,1, 9,9, 1,7 Hz, 1H), 4,70 (dq, *J* = 17,5, 5,6 Hz, 1H), 3,86 – 3,58 (m, 4H), 3,12 (q, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 7,2

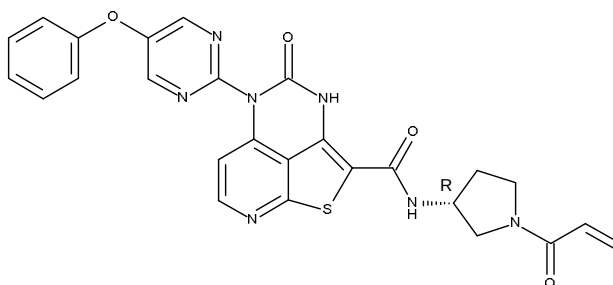
Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,94 – 1,37 (m, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Exemplo 748: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002519] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1, e usando 2-cloro-5-nitropirimidina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{21}N_7O_4S$, 527,6; m/z encontrada, 528,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,50 – 8,32 (m, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 6,68-6,50 (m, 1H), 6,45-6,36 (m, 1H), 6,19-6,06 (m, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,58-4,38 (m, 1H), 3,92 – 3,37 (m, 4H), 2,27 – 1,84 (m, 2H).

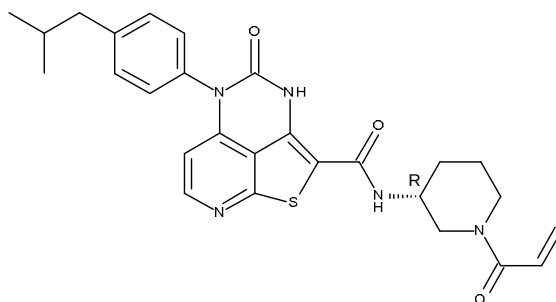
Exemplo 749: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002520] O composto do título foi preparado usando condições análogas

às descritas no Método 1, nas etapas A, C-G, no Exemplo 1, e usando 5-bromopirimidin-2-amina, *N,N*-dimetilglicina, CuI, dioxano e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, K₂CO₃, eDMF na etapa A, e na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₇O₄S, 527,6; *m/z* encontrada, 528,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,68 (s, 2H), 8,32-8,24 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 3H), 6,68-6,52 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 2H), 5,78-5,68 (m, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,02-3,52 (m, 4H), 2,40-2,00 (m, 2H).

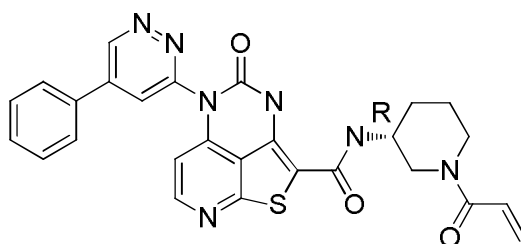
Exemplo 750: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-isobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002521] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 677, etapa A, e usando ácido isobutílbórico e 1-bromo-4-nitrobenzeno no lugar do ácido ciclo-hexen-1-ilbórico e 2-cloro-4-nitropiridina na etapa A, e usando o Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 4-isobutylanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₉N₅O₃S, 503,6; *m/z* encontrada, 504,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,38-8,28 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H),

6,85-6,71 (m, 1H), 6,24-6,12 (m, 2H), 5,77-5,66 (m, 1H), 4,61-3,89 (m, 3H), 3,24-3,09 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 6H)

Exemplo 751: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002522] Etapa A: 3-Cloro-5-fenilpiridazina. Uma solução de 3,5-dicloro-piridazina (2,00 g, 13,4 mmol), ácido fenilborônico (1,64 g, 13,4 mmol), Pd(OAc)₂ (301 mg, 1,34 mmol), 1,2,3,4,5-penta-fenil-1'-(di-*terc*-butilfos-fino)ferroceno (1,91 g, 33,6 mmol), KF (1,95 g, 33,6 mmol), dioxano (50 mL) e água (12 mL) foi agitada sob refluxo por 15 h sob N₂. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e con-centrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em co-luna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (1,53 g, 59,8% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calcu-lada para C₁₀H₇ClN₂, 190,63; m/z encontrada, 191,0+.

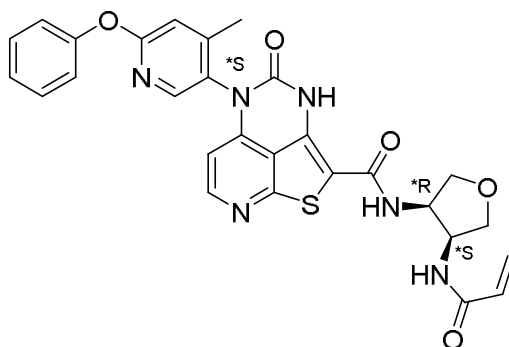
[002523] Etapa B: (5-Fenilpiridazin-3-il)carbamato de *terc*-butila. A solu-ção de 3-cloro-5-fenilpiridazina (1,53 g, 8,03 mmol), carbamato de *terc*-bu-tila (1,88 g, 16,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,592 g, 0,803 mmol), Xphos (0,928 g, 1,61 mmol) e Cs₂CO₃ (6,538 g, 20,06 mmol) em dioxano (30 mL) foi agitada a 100°C por 16 horas. A reação foi diluída com EtOAc e filtrada. O filtrado foi particionado entre EtOAc e água, a camada orgânica foi cole-tada e lavada com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro e concen-trada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna

flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (0,96 g, 44% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₁₅H₁₇N₃O₂, 271,31; m/z encontrada, 272,0+.

[002524] Etapa C:5-Fenilpiridazin-3-amina. Uma solução de (5-fenilpiridazin-3-il)carbamato de *terc*-butila 0,96 g, 3,5 mmols), TFA (5 mL) e DCM (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (0,52 g, 86% de rendimento) como um líquido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₁₀H₉N₃, 171,20; m/z encontrada, 172,1⁺.

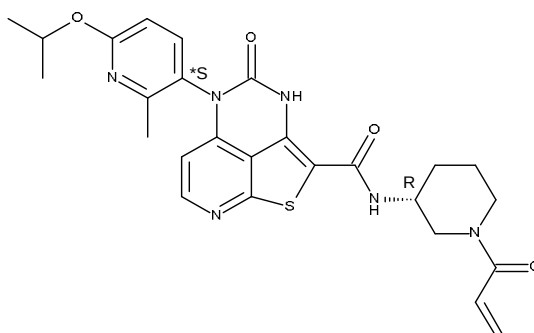
[002525] ETAPA D:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 5-fenilpiridazin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₃S, 525,6; m/z encontrada, 526,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆): δ 9,75-9,70 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 3H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,33-6,28 (m, 1H), 6,15-6,06 (m, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,52-4,15 (m, 1H), 4,12-3,89 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,85-2,64 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,53-1,35 (m, 1H).

Exemplo 15: *N*-((^{*}3*R*, ^{*}4*S*)-4-Acrilamidotetra-hidrofuran-3-il)-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



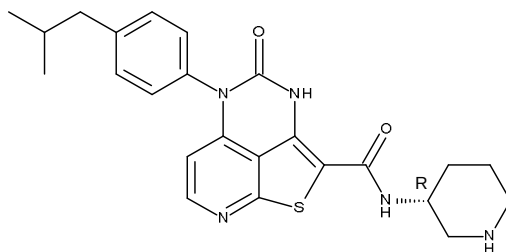
[002526] Uma purificação foi realizada no Exemplo 668 usando SFC quiral (fase estacionária: CHIRALPAK IC 5 µm 250 x 21 mm, fase móvel: 45% de CO₂, 55% de EtOH) para produzir o composto do título como um único enantiômero. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₅S, 556,6; m/z encontrada, 557,0+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,40 – 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,14 – 8,06 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,14 (m, 3H), 7,09 – 7,01 (s, 1H), 6,34 – 6,12 (m, 3H), 5,70 – 5,60 (dd, *J* = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,88 – 3,75 (m, 2H), 2,24 – 2,16 (s, 3H).

Exemplo 753: (*R*)-*N*-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(^{*}*S*)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002527] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) no Exemplo 1, e usando 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina, 2-propanol, acetonitrila e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, DMF e K_2CO_3 na etapa A, e usando Zn no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 520,6; *m/z* encontrada, 521,1⁺. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) (δ 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 0,5H), 4,24 (dd, J = 63,6, 12,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 1,5H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,37 (dd, J = 6,1, 2,8 Hz, 6H).

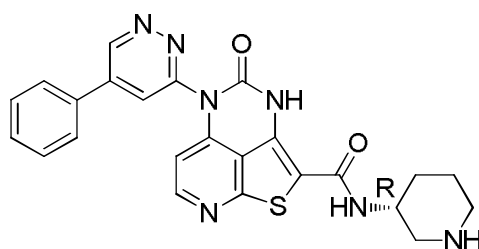
Exemplo 754: (R)-5-(4-Isobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002528] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas na etapa A do Exemplo 677, e usando ácido isobutil-

borônico e 1-bromo-4-nitrobenzeno no lugar do ácido ciclo-hexen-1-il-borônico e 2-cloro-4-nitropiridina, e usando o Método 1, as etapas C-H no Exemplo 1, usando 4-isobutilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₂S, 449,6; m/z encontrada, 450,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 6,13-6,05 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 6H).

Exemplo 755: (R)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002529] Etapa A: (5-Fenilpiridazin-3-il)carbamato de *terc*-butila. Uma mistura de 3-cloro-5-fenilpiridazina (1,53 g, 8,03 mmols), carbamato de *terc*-butila (1,88 g, 16,05 mmols), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,59 g, 0,80 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (0,93 g, 1,6 mmol) e carbonato de célio (6,54 g, 20 mmols) em dioxano (30 mL) foi agitada a 100°C por 16 h. 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, em seguida seca em Na₂SO₄ e concentrada para produzir o produto bruto, que foi purificado por ISCO (pentano/EtOAc) para obter o produto puro (0,96 g, 44% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

[002530] Etapa B:(2-Cloro-3-cianopiridin-4-il)(5-fenilpiridazin-3-il)carbamato de terc-butila. Uma solução de (5-fenilpiridazin-3-il)carbamato de *terc*-butila (0,96 g, 3,5 mmols), 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (1,216 g, 4,600 mmols), Pd(OAc)₂ (79 mg, 0,35 mmol), DPEPhos (381 mg, 0,708 mmol), Cs₂CO₃ (2,30 g, 7,08 mmols), em dioxano (20 mL) em um frasco foi agitada a 100°C por 2 h sob N₂. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (1,02 g, 70,7% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₈ClN₅O₂, 407,85; m/z encontrada, 352,2 (menos grupo *t*-butila)

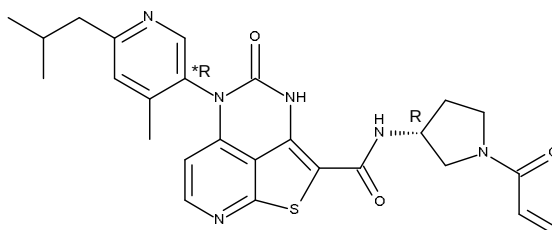
[002531] Etapa C:3-Amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)(5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila. Uma solução de (2-cloro-3-cianopiridin-4-il)(5-fenilpiridazin-3-il)carbamato de *terc*-butila (1,02 g, 2,50 mmols), 2-mercaptoacetato de metila (0,398 g, 3,75 mmols) e Cs₂CO₃ (1,219 g, 3,715 mmols) em dioxano (20 mL) em um frasco foi agitada a 100°C por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (1,05 g, 87,9% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₁₈ClN₅O₂, 477,54; m/z encontrada, 478,3+.

[002532] 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-((*terc*-butoxicarbonil)(5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila (1,05 g, 2,20 mmols) em TFA (4 mL) e DCM (12 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A reação foi concentrada até a secura para produzir o composto do título (0,79 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo, que foi usado na etapa seguinte diretamente. MS (ESI): massa calculada para C₁₉H₁₅N₅O₂S, 377,42; m/z encontrada, 378,3+.

[002533] ETAPA E:(*R*)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-*N*-(piperidin-3-il)-

4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas E-H, no Exemplo 1, e usando 3-amino-4-((5-fenilpiridazin-3-il)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila no lugar de 3-amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metila na etapa E, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁N₇O₂S, 471,5; *m/z* encontrada, 472,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,74-9,70 (m, 1H), 8,87-8,80 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 3H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,61-7,52 (m, 3H), 6,14-6,10 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,00-3,40 (br, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 2H).

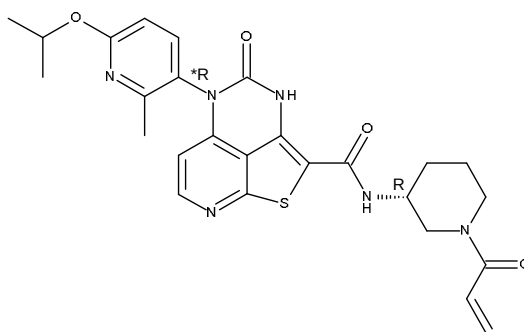
Exemplo 756: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(**R*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002534] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas G-I, no Exemplo 1 e usando ácido 5-(**R*)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 83) e (3*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₃S, 504,6; *m/z* encontrada, 505,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (d, *J* = 2,5 Hz,

1H), 8,33 (dd, $J = 5,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,68 – 6,54 (m, 1H), 6,32 – 6,24 (m, 1H), 6,03 (dd, $J = 5,5, 1,7$ Hz, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 4,01 (dd, $J = 10,8, 6,8$ Hz, 0,5H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,63 – 3,56 (m, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 0,5H), 2,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 0,99 (dd, $J = 6,6, 1,7$ Hz, 6H).

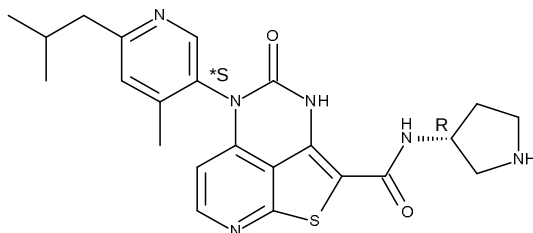
Exemplo 757: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002535] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}R), no Exemplo 1, e usando 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina, 2-propanol, acetonitrila e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, DMF e K₂CO₃ na etapa A, e usando Zn no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propa-nofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z encontrada, 521,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,24 – 6,17 (m, 1H), 6,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,74 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 0,5H), 4,24 (dd, $J = 61,0, 13,1$ Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 1,5H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,83 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 –

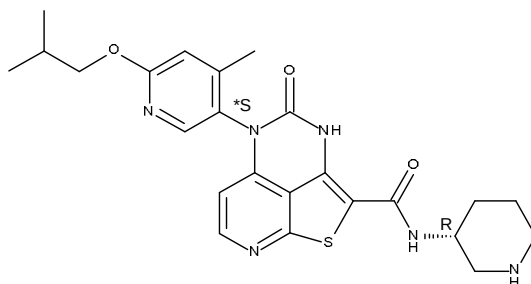
2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 6,1, 2,9$ Hz, 6H).

Exemplo 758: (R)-5-(*S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



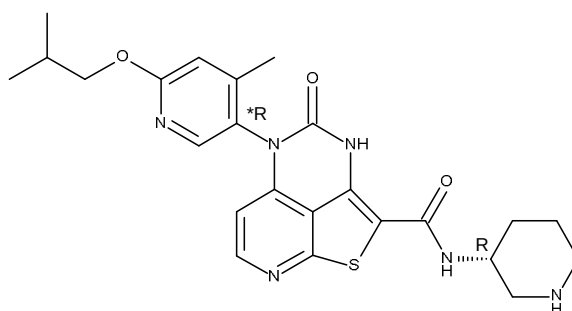
[002536] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S) no Exemplo 1, e usando 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina, complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (ii):diclorometano, THF e bromo(isobutil)zinco no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, DMF, fenol e K_2CO_3 na etapa A, e na etapa B, e usando (3R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_2S$, 450,6; m/z encontrada, 451,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,73 – 8,10 (m, 1H), 7,83 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 36,1$ Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,69-3,50 (m, 1H), 3,10 – 2,70 (m, 6H), 2,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,94 – 1,69 (m, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Exemplo 759: (R)-5-(*S)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002537] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, 2-metil-1-propanol, acetonitrila e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, DMF e K₂CO₃ na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₈N₆O₃S, 480,6; m/z encontrada, 481,2+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 – 8,26 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,19 (dd, *J* = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 3,05 – 2,80 (m, 3H), 2,20 – 2,03 (m, 4H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 2H), 1,03 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 6H).

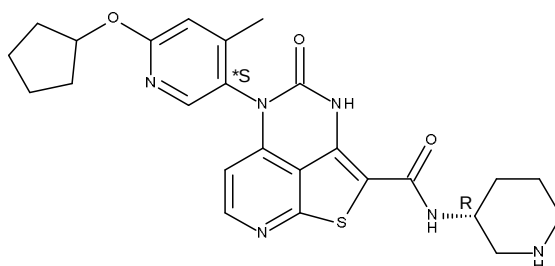
Exemplo 760: (*R*)-5-(**R*)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002538] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *R), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, 2-metil-1-propanol, acetonitrila e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol,

DMF e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{28}N_6O_3S$, 480,6; m/z encontrada, 481,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (δ 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,19 (dd, $J = 12,2, 3,5$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 11,7, 3,0$ Hz, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 3H), 1,77 (dtd, $J = 27,2, 9,1, 8,3, 3,8$ Hz, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 2H), 1,03 (dd, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 6H).

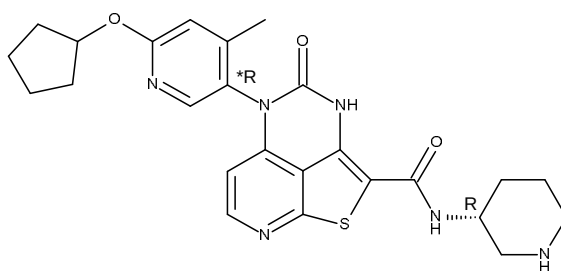
Exemplo 761: (R)-5-(*S*)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002539] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S*), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, ciclopentanol e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{28}N_6O_3S$, 492,6; m/z encontrada, 493,1⁺. RMN

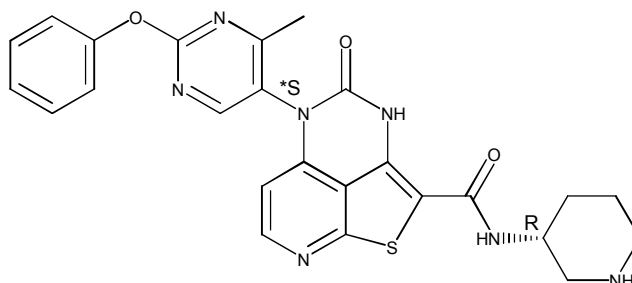
^1H (400 MHz, CDCl_3) (δ 8,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,04 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,42 (tt, $J = 6,2, 2,9$ Hz, 1H), 4,13 (ddq, $J = 9,3, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,08 (dd, $J = 11,7, 3,1$ Hz, 1H), 2,90 – 2,72 (m, 3H), 2,13 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,92 – 1,53 (m, 10H).

Exemplo 762: (*R*)-5-(**R*)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



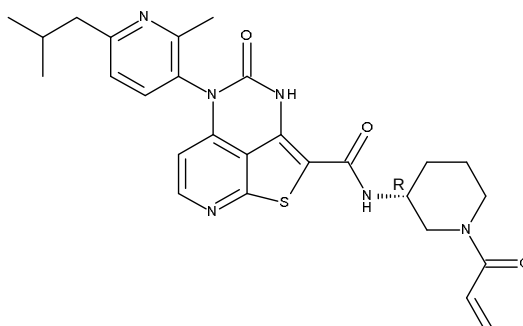
[002540] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, ciclopentanol e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 492,6; m/z encontrada, 493,2⁺. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ 8,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,47 – 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,42 (tt, $J = 6,3, 2,7$ Hz, 1H), 4,43 (s, 4H), 4,13 (tp, $J = 6,4, 3,1$ Hz, 1H), 3,08 (dd, $J = 11,7, 3,2$ Hz, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,98 (qdd, $J = 9,1, 7,3, 6,0, 3,7$ Hz, 2H), 1,90 – 1,70 (m, 7H), 1,69 – 1,51 (m, 3H).

Exemplo 763: (R)-5-(^{*}S)-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



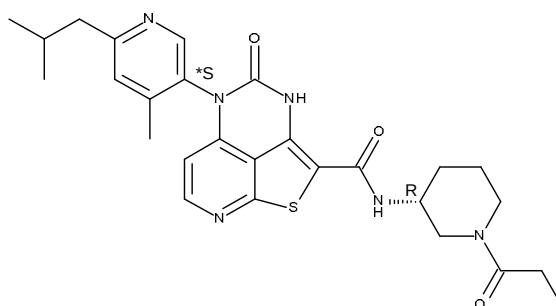
[002541] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), no Exemplo 1, e usando 2-cloro-4-metilpirimidin-5-amina, CuI, *N,N*-dimetilglicina e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, DMF e K₂CO₃ na etapa A, e usando na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₃N₇O₃S, 501,6; *m/z* encontrada, 502,0+. RMN ¹H (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8,43 – 8,32 (m, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 5H), 3,11 (dd, *J* = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 2,87 (dtd, *J* = 21,8, 11,7, 5,3 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,80 (ddt, *J* = 17,5, 14,0, 5,8 Hz, 3H).

Exemplo 764: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002542] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A, C-H, no Exemplo 1, e usando 6-bromo-2-metilpiridin-3-amina, complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (ii):diclorometano, THF e bromo(isobutil)zinco no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, DMF, fenol e K₂CO₃ na etapa A, e na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), PYOXIM, e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z encontrada, 519,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)(δ 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,87 – 6,74 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,68 (m, 1H), 4,43 (dd, *J* = 92,3, 12,9 Hz, 1H), 4,22 – 3,91 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 2,90 (q, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H), 0,99 (dd, *J* = 6,6, 1,9 Hz, 6H).

Exemplo 765: (R)-5-(^{*}S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

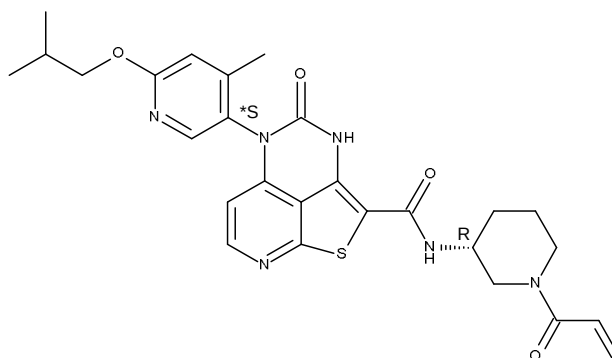


[002543] Etapa A: (R)-5-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral

A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), no Exemplo 1, e usando 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina, complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (ii): diclorometano, THF e bromo(isobutil)zinco no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, DMF, fenol e K₂CO₃ na etapa A, e na etapa B, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G.

[002544] Etapa B: (R)-5-(**S*)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando (R)-5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, propanoato de propanoila e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₂N₆O₃S, 520,7; m/z encontrada, 521,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,55 (s, 1H), 8,44 – 8,31 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 5,96 (dd, *J* = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 3,69 – 3,32 (m, 5H), 2,98 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,32 – 1,14 (m, 8H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Exemplo 766: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(**S*)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

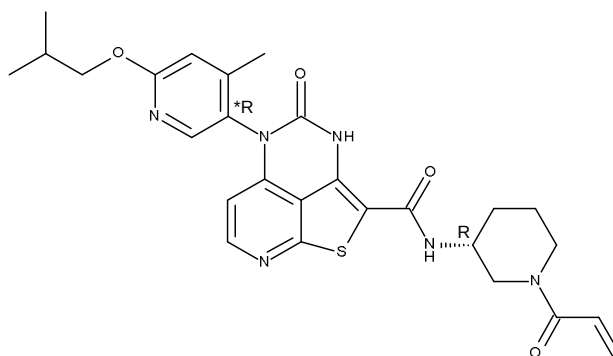


[002545] Etapa A: (R)-5-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, 2-metil-1-propanol, acetonitrila e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, DMF e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU e trietilamina na etapa G.

[002546] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-isobutóxi-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 usando (R)-5-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, prop-2-enoato de prop-2-enoíla e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 534,6; m/z encontrada, 535,2+. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,58 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 – 6,58 (m, 2H), 6,32 (dd, $J = 35,3, 16,8$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,78 – 5,67 (m, 1H), 4,09 (tdd, $J = 17,6, 11,5, 5,2$ Hz, 5H), 2,69 (s, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 6H), 1,72 – 1,59 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

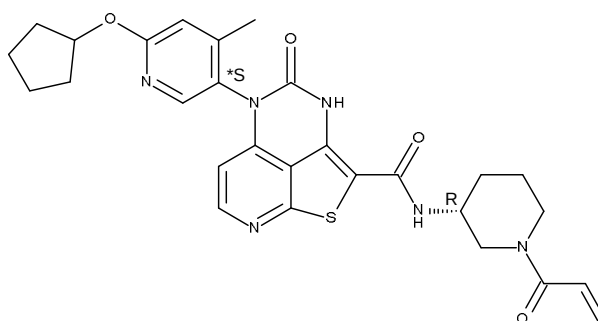
Exemplo 767: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002547] Etapa A: (R)-5-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *R), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, 2-metil-1-propanol, acetonitrila e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, DMF e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G.

[002548] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-isobutóxi-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 usando (R)-5-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, prop-2-enoato de prop-2-enoíla e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 534,6; m/z encontrada, 535,2+. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (δ 9,49 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,18 – 4,01 (m, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,18 – 1,96 (m, 7H), 1,79 (s, 1H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,03 (dd, $J = 6,7, 1,2$ Hz, 6H).

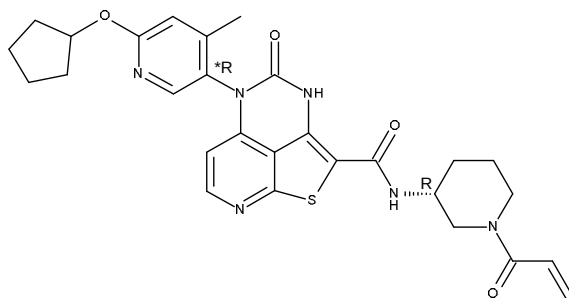
Exemplo 768: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002549] Etapa A: (R)-5-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, ciclopentanol e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol e K₂CO₃ na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G.

[002550] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-(ciclopentilóxi)-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 usando (R)-5-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, prop-2-enoato de prop-2-enoíla e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z encontrada, 547,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,41 (tt, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,16 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (dtt, J = 15,5, 9,0, 6,3 Hz, 5H), 1,71 – 1,58 (m, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

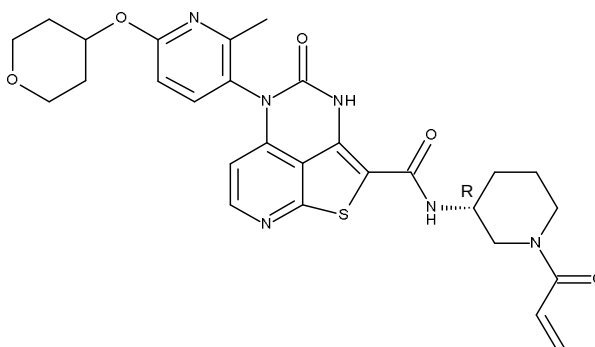
Exemplo 769: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002551] Etapa A: (R)-5-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H, (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *R), no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina, ciclopentanol e Cs₂CO₃ no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, e K₂CO₃ na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando (3*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G.

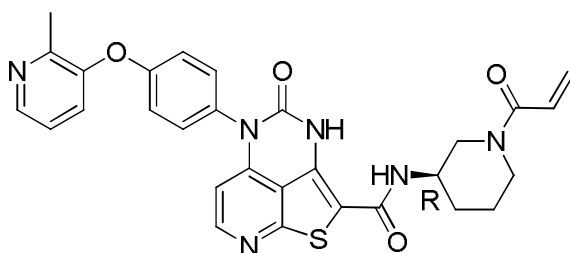
[002552] Etapa B: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando (R)-5-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, prop-2-enoato de prop-2-enoíla e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₄S, 546,7; m/z encontrada, 547,2+. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 - 7,29 (m, 2H), 6,68 (d, J = 33,7 Hz, 2H), 6,39 - 6,05 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 5,74 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,52 - 5,19 (m, 1H), 4,40 - 3,95 (m, 3H), 3,48 - 3,26 (m, 2H), 2,16 - 1,91 (m, 5H), 1,82 (dtt, J = 15,5, 9,0, 6,3 Hz, 5H), 1,71 - 1,58 (m, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

Exemplo 770: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-((tetra-hidro-2 H-piran-4-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002553] O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-G, no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-5-nitro-6-picolina, tetra-hidro-4-piranol, acetonitrila e Cs_2CO_3 no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno, fenol, DMF e K_2CO_3 na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), PYOXIM e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$, 562,6; *m/z* encontrada, 563,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,34 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,86 – 6,72 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 5,38 – 5,30 (m, 1H), 4,59 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 3,94 (m, 4H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,01 – 2,84 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 – 2,04 (m, 3H), 1,92 – 1,70 (m, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 1H).

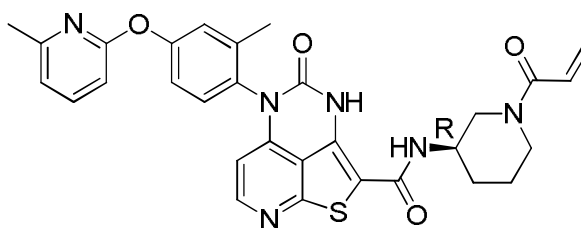
Exemplo 771: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002554] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno e 2-metilpiridin-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe, EtOH/ H_2O e NH_4Cl na etapa B, e usando 4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de

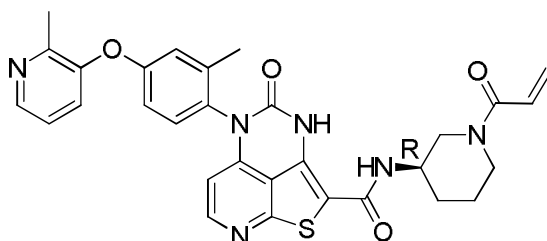
(3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35-8,23 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 2H), 5,79-5,67 (m, 1H), 4,56-4,27 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H).

Exemplo 772: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



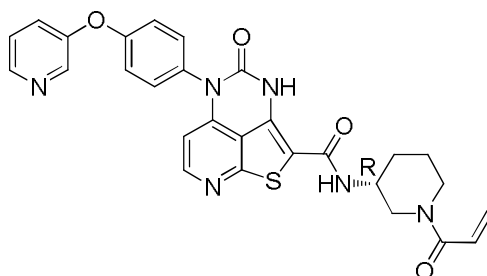
[002555] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-amino-3-metilfenol e 2-fluoro-6-metilpiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando 2-metil-4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,6; m/z encontrada, 569,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,88-6,71 (m, 2H), 6,23-6,06 (m, 2H), 5,76-5,63 (m, 1H), 4,59-4,28 (m, 1H), 4,25-3,86 (m, 2H), 3,21-3,05 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,77-1,48 (m, 2H).

Exemplo 773: (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-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.



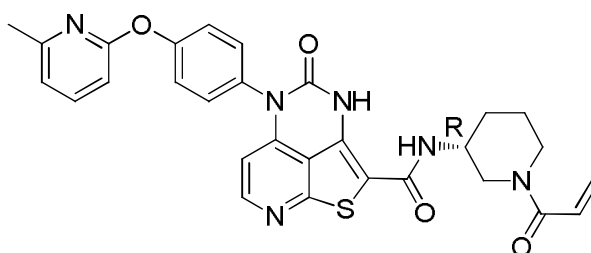
[002556] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e 2-metilpiridin-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; m/z encontrada, 569,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,35-8,30 (m, 1H), 8,29-8,22 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,86-6,72 (m, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,78-5,68 (m, 1H), 4,57-4,25 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 1H), 3,02-2,80 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H).

Exemplo 774: (R)-N-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002557] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno e 3-hidroxipiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), anidrido 1-propanofosfônico, DCM e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU, DMF e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; *m/z* encontrada, 541,0+. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,18 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,86 – 6,72 (m, 1H), 6,14 – 6,08 (m, 2H), 5,69 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,53 – 4,15 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,16 – 2,96 (m, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 1H), 1,97 – 1,92 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,58 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 1H).

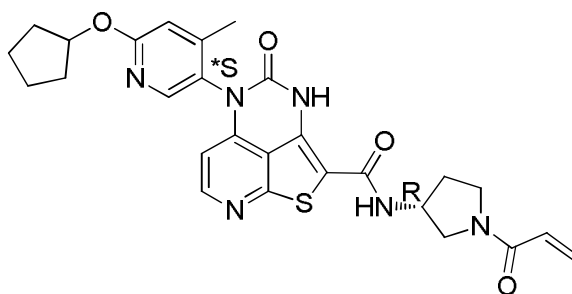
Exemplo 775: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002558] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-aminofenol e 2-fluoro-6-metilpiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e na etapa B, e usando 4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3*R*)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15)

no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83-7,71 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,91-6,70 (m, 2H), 6,34-6,16 (m, 2H), 5,87-5,66 (m, 1H), 4,66-3,86 (m, 3H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,04-2,79 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82-1,53 (m, 2H).

Exemplo 776: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

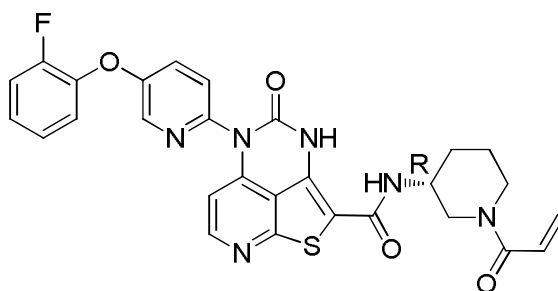


[002559] Etapa A: (R)-5-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e ciclopentanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH_4Cl na etapa B, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila, di-isopropiletilamina, DCM e anidrido 1-propa-nofosfônico no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, trietilamina, HATU e DMF na etapa G.

[002560] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-(ciclopentilóxi)-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 usando (R)-5-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acrílico e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{28}N_6O_4S$, 532,6; m/z encontrada, 533,0+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9,69 (s, 1H), 8,32 (ddd, $J = 5,2, 4,0, 0,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,49 – 6,29 (m, 2H), 6,03 (dd, $J = 6,4, 5,5$ Hz, 1H), 5,69 (ddd, $J = 19,3, 9,7, 2,5$ Hz, 1H), 5,41 (td, $J = 5,9, 5,4, 2,8$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,79 – 4,64 (m, 1H), 3,84 – 3,56 (m, 4H), 3,46 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,73 (m, 4H), 1,64 (dtq, $J = 7,7, 5,4, 2,8, 2,1$ Hz, 2H).

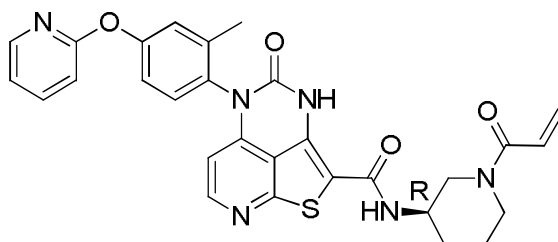
Exemplo 777: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-(2-fluorofenóxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002561] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 5-bromo-2-nitropiridina e 2-fluorofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 5-(2-fluorofenóxi)piridin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{23}FN_6O_4S$, 558,6; m/z encontrada, 559,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,42-8,39 (m, 1H), 8,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 4H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,27-6,16 (m, 2H), 5,81-5,67 (m, 1H), 4,57-4,31 (m, 1H), 4,21-3,91 (m, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,98-

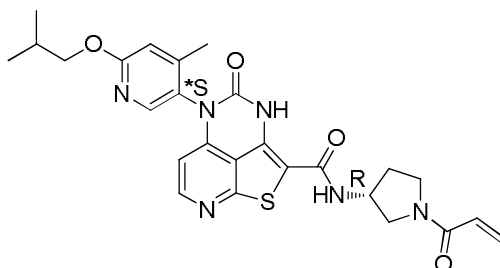
2,85 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Exemplo 778: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002562] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2-fluoropiridina e 4-amino-3-metilfenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e na etapa B, e usando 2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,89-6,71 (m, 1H), 6,26-6,13 (m, 2H), 5,77-5,68 (m, 1H), 4,56-4,25 (m, 1H), 4,20-3,89 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 1H), 3,01-2,82 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,65-1,50 (m, 1H).

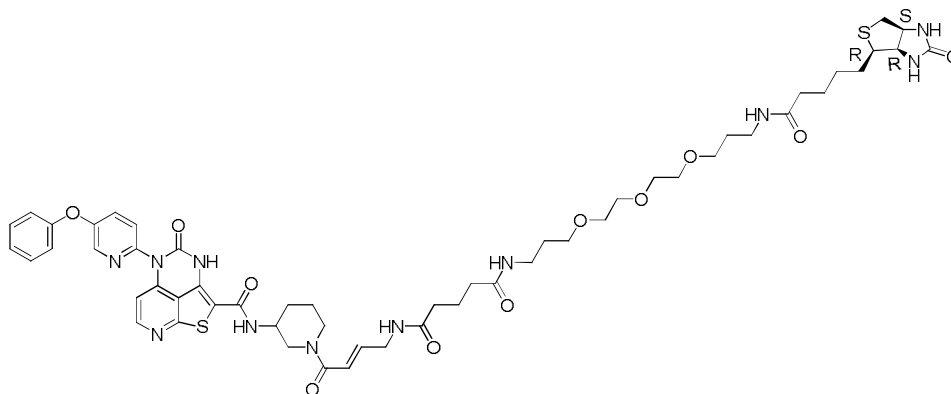
Exemplo 779: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-($^*S$)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002563] Etapa A: (R)-5-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-metil-1-propanol 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002564] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(6-isobutóxi-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 usando (R)-5-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acrílico e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z encontrada, 521,0+. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,69 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 5,5, 4,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 – 6,33 (m, 2H), 6,03 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,70 (ddd, *J* = 14,0, 8,8, 3,5 Hz, 1H), 3,81 – 3,63 (m, 7H), 2,18 – 2,01 (m, 6H), 1,03 (dd, *J* = 6,6, 1,1 Hz, 6H).

Exemplo 780: N^1 -(15-Oxo-19-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-hexa-hidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)- N^5 -((*E*)-4-oxo-4-(3-(4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)glutaramida.



[002565] Etapa A: (R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 5-bromo-2-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002566] Etapa B: Ácido (*E*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-2-enoico. A um frasco de fundo redondo contendo ácido (*E*)-4-aminobut-2-enoico (612 mg, 6,05 mmol) foi adicionado (Boc)₂O (2,643 g, 12,11 mmol), Na₂CO₃ (1,674 g, 12,11 mmol), THF (30 mL) e água (15 mL) e foi agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi ajustada até pH = 9 com LiOH aquoso e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi ajustada até pH = 3 com solução aquosa de HCl 1 M e foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi coletada e concentrada até a secura para produzir o composto do título (1,10 g, 90,3% de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[002567] Etapa C: (R,*E*)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-

oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (*R*)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (187 mg, 0,358 mmol), ácido (*E*)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-2-enoico (72,0 mg, 0,358 mmol), HATU (163 mg, 0,429 mmol) e trietilamina (109 mg, 1,07 mmol) em DMF anidro foi agitada à temperatura ambiente por 20 min. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir um sólido amarelo. O sólido foi diluído em solução aquosa de HCl 6,0 M e foi agitado à temperatura ambiente por 10 min, em seguida concentrado até a secura para produzir o composto do título (156 mg, 67,9% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₇N₇O₄S, 569,63; m/z encontrada, 570,3+.

[002568] ETAPA D:(3-(2-(2-(3-Aminopropóxi)etóxi)etóxi)propil)carbamato de *tert*-butila. A uma solução de 3,3'-((oxibis(etano-2,1-di-il))bis(óxi))bis(propan-1-amina) (10 g, 45 mmol) e trietilamina (4,6 g, 45 mmol) em DCM (150 mL) foi adicionada uma solução de (Boc)₂O (5,0 g, 23 mmol) em DCM (100 mL), foi resfriada em um banho de gelo e foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (5,976 g, 82,00% de rendimento) como um óleo levemente amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₅H₃₂N₂O₅, 320,42; m/z encontrada, 321,2+.

[002569] ETAPA E:(15-Oxo-19-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-hexa-hidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)carbamato de *tert*-butila. Uma solução de ácido 5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-hexa-hidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoico (4,0 g, 16 mmols), HATU (7,5 g, 20 mmols) e trietilamina (3,3 g, 33 mmols) em DMF anidro (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. (3-(2-(2-(3-aminopropóxi)etóxi)etóxi)propil)carbamato de *tert*-butila (5,976 g, 18,65 mmols)

foi adicionado e a mistura foi agitada por 16 horas. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (5,8 g, 65% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{46}N_4O_7S$, 546,72; m/z encontrada, 547,4⁺.

[002570] Etapa FN-(3-(2-(2-(3-Aminopropóxi)etóxi)etóxi)propil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida. Uma solução de (15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)carbamato de *tert*-butila (5,8 g, 11 mmols) em HCl 5 M em MeOH (30 mL) foi concentrada até a secura a 50°C para produzir o composto do título (5,2 g, 100% de rendimento) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{38}N_4O_5S$, 446,61; m/z encontrada, 447,3⁺.

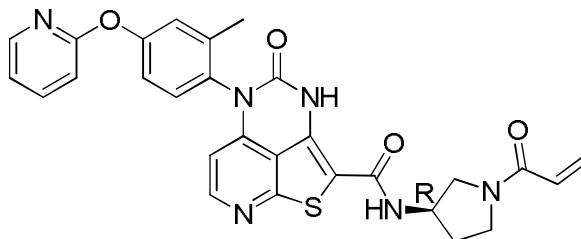
[002571] Etapa G:5,21-dioxo-25-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oato de metila. Uma solução de ácido 5-metóxi-5-oxopentanoico (1,57 g, 10,8 mmols), HATU (4,91 g, 12,9 mmols) e trietilamina (4,35 g, 43,1 mmols) em DMF anidro (50 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. *N*-(3-(2-(2-(3-aminopropóxi)etóxi)etóxi)propil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida (5,2 g, 11 mmols) foi adicionada e a mistura foi agitada por 16 horas. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (3,3 g, 53% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{46}N_4O_8S$, 574,73; m/z encontrada, 575,3⁺.

[002572] ETAPA H: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-diazapentacosan-1-oico. A uma solução de 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-diazapentacosan-1-oato de metila (3,3 g, 5,7 mmols) e $CaCl_2$ (9,6 g, 86 mmols) em *i*PrOH:H₂O (7:3, 108 mL) foi adicionado NaOH 0,5 M (14 mL) à temperatura ambiente. Após 5 horas, a reação foi neutralizada

com solução aquosa de HCl 5 M, extraída com DCM (3 × 100 ml), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (2,0 g, 42% de rendimento) como uma espuma incolor e viscosa. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₄₄N₄O₈S, 560,70; m/z encontrada, 561,3+.

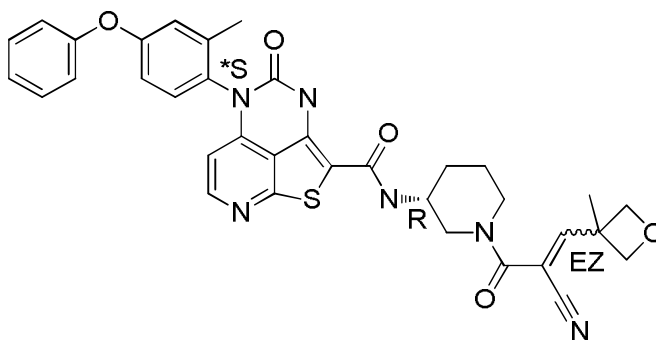
[002573] Etapa 1: *N*¹-(15-Oxo-19-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-hexa-hidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)-*N*⁵-((*E*)-4-oxo-4-(3-(4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)glutaramida. Uma solução de ácido 5,21-dioxo-25-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-hexa-hidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oico (230 mg, 0,41 mmol), HATU (156 mg, 0,411 mmol) e trietilamina (55 mg, 0,55 mmol) em DMF anidro (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. (*R,E*)-*N*-(1-(4-aminobut-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (156 mg, 0,411 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (102 mg, 33,2% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₅₄H₆₉N₁₁O₁₁S₂, 1112,3; m/z encontrada, 1112,6⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,75-6,64 (m, 1H), 6,61-6,48(m, 1H), 6,23 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,32 – 4,10 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 3H), 3,63 – 3,42 (m, 12H), 3,27 – 3,10 (m, 6H), 2,96-2,82(m, 2H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,32-2,12 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 3H), 1,79 – 1,46 (m, 11H), 1,46 – 1,34 (m, 2H).

Exemplo 781: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002574] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 2-fluoropiridina e 4-amino-3-metilfenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e na etapa B, e usando 2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,93-7,82 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 6,67-6,53 (m, 1H), 6,32-6,19 (m, 2H), 5,79-5,69 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,03-3,50 (m, 4H), 2,38-2,23 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16-2,01 (m, 1H).

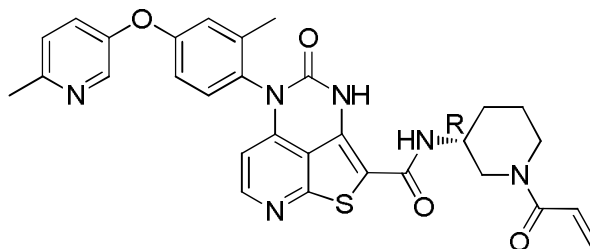
Exemplo 782: (R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002575] Etapa A: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 98) (300 mg, 0,601 mmol), ácido 2-cianoacético (102 mg, 1,20 mmol), HATU (297 mg, 0,780 mmol) e di-isopropiletilamina (155 mg, 1,20 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1h. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (225 mg, 66,2% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₆N₆O₄S, 566,63; m/z encontrada, 567,2+.

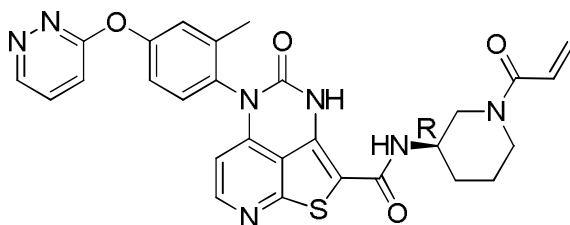
[002576] Etapa B: (R, EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (70,0 mg, 0,124 mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldeído (37 mg, 0,37 mmol), piperidina (0,30 mL), AcOH (0,10 mL), dioxano (5 mL) e peneiras moleculares de 4A (0,3 g) foi agitada a 100°C por 0,5 h sob N₂. A mistura foi concentrada até a secar e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como uma mistura E/Z (55 mg, 68% de rendimento) como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₂N₆O₅S, 648,7; m/z encontrada, 649,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34-6,79 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 5,02-4,89 (m, 1H), 4,75-3,55 (m, 8H), 2,17-2,01 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 1H).

Exemplo 783: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



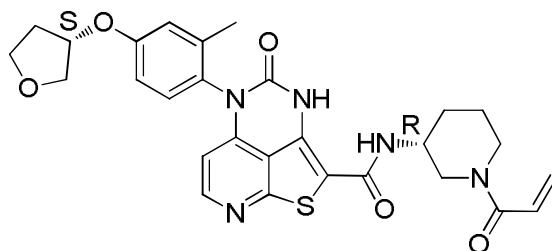
[002577] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e 6-metilpiridin-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-4-((6-metilpiridin-3-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-amino-1-piperidil]prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,6; m/z encontrada, 569,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29-8,19 (m, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,86-6,68 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 1H), 6,07 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 4,58-4,23 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H).

Exemplo 784: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



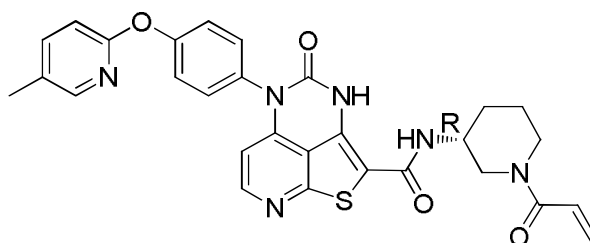
[002578] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 3,6-dicloropiridazina e 3-metil-4-nitrofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆): δ 8,97-8,93 (m, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,78-6,68 (m, 1H), 6,15-6,01 (m, 2H), 5,69-5,61 (m, 1H), 4,51-4,01 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,85-2,66 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 1H).

Exemplo 785: N-((R)-1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(((S)-tetra-hidro-furan-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002579] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e (S)-tetra-hidrofuran-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH/THF (2:1) no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando (S)-2-metil-4-((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₉N₅O₅S, 547,6; m/z encontrada, 548,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,24-6,11 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,78-5,66 (m, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 4,57-4,26 (m, 1H), 4,24-3,80 (m, 6H), 3,22-3,09 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 4H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H).

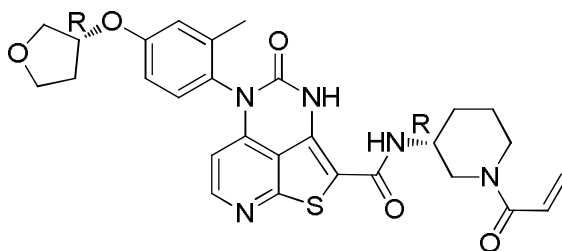
Exemplo 786: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-((5-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002580] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 1-fluoro-4-nitrobenzeno e 6-metilpiridin-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 4-((6-metilpiridin-3-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando

(*R*)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,33-8,22 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 6,84-6,69 (m, 1H), 6,22-6,13 (m, 2H), 5,78-5,64 (m, 1H), 4,55-4,26 (m, 1H), 4,23-3,88 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H).

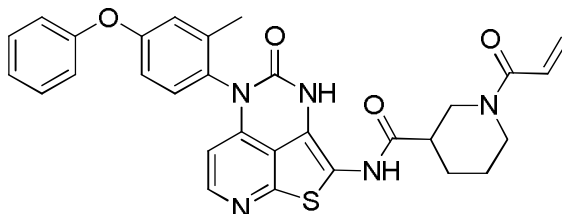
Exemplo 787: *N*-((*R*)-1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(((*R*)-tetra-hidro-furan-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002581] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-fluoro-2-metil-1-nitrobenzeno e (*R*)-tetra-hidrofuran-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando (*R*)-2-metil-4-(((tetra-hidrofuran-3-il)óxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (*R*)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{29}N_5O_5S$, 547,6; m/z encontrada, 548,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,88-6,69 (m, 1H), 6,27-6,14 (m, 1H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,80-5,65 (m, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,63-4,24 (m, 1H), 4,21- 3,80 (m, 6H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 1H),

2,37-2,23 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 5H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H).

Exemplo 16: 1-Acriloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



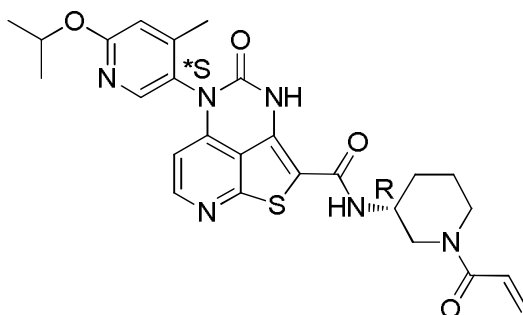
[002582] Etapa A:(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)carbamato de *terc*-butila. Ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, 200 mg, 0,479 mmol) foi aquecido sob refluxo em cloreto de tionila redistilado (0,50 mL) por 5 h. O cloreto de tionila foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi ressuspenso em acetona seca (2 mL), resfriado até 0°C e a zida de sódio (500 mg, 7,69 mmol) foi adicionada por gotejamento com agitação, e a solução foi deixada aquecer até 20°C durante 10 min. A reação foi diluída com água, extraída com EtOAc e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi absorvido em álcool *t*-butílico (37,5 mL) e foi aquecido em refluxo durante 5 h. A reação foi concentrada até a secura para fornecer o composto do título (180 mg, 53,9% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₄O₄S, 488,56; m/z encontrada, 489,0+.

[002583] Etapa B:1-Acriloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.

O composto do título foi preparado usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-

carboxamida (Exemplo 828), ácido acrílico, HATU e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,2+.

Exemplo 789: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(*S*)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

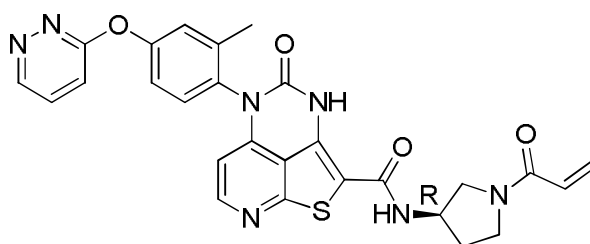


[002584] Etapa A: (R)-5-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S*), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH_4Cl na etapa B, e usando (*R*)-1-Boc-3-aminopiperidina, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G.

[002585] Etapa B: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(*S*)-(6-isopropóxi-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 usando (*R*)-5-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acrílico e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{28}N_6O_4S$, 520,6; m/z encontrada, 521,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H),

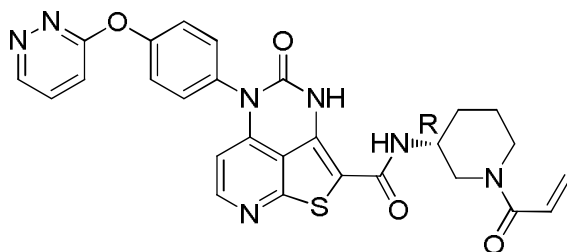
6,72 (s, 1H), 6,63 (dd, $J = 16,7, 10,6$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,31 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,38 – 5,26 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,83 – 3,79 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,52 – 3,44 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (d, $J = 23,7$ Hz, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,37 (dd, $J = 13,2, 6,2$ Hz, 6H), 1,23 (dt, $J = 26,2, 7,1$ Hz, 1H).

Exemplo 790: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



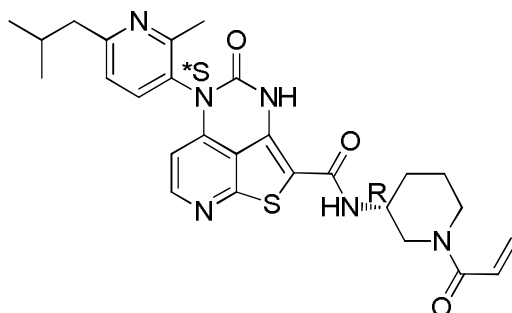
[002586] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 4-amino-3-metilfenol e 3,6-dicloropiridazina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,37 (s, 1H), 9,06-9,01 (m, 1H), 8,42-8,31 (m, 2H), 7,83-7,76 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,65-6,51 (m, 1H), 6,18-6,09 (m, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 4,58-4,40 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 4H), 2,24-1,95 (m, 5H).

Exemplo 791: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002587] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 3,6-dicloropiridazina e 4-nitrofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 4-(piridazin-3-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₇O₄S, 541,6; m/z encontrada, 542,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,98-8,94 (m, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,47-7,42 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 6,34-6,19 (m, 1H), 6,24-6,16 (m, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 4,55-4,27 (m, 1H), 4,21-3,90 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Exemplo 792: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-isobutil-2-metil-piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

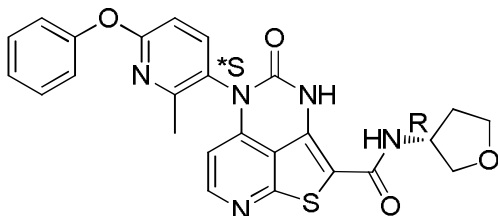


[002588] Etapa A: 6-Isobutil-2-metilpiridin-3-amina. A um frasco de fundo redondo de 500 mL foram adicionados 5-amino-2-bromo-6-picolina (5,0 g, 27 mmols), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II):diclorometano (550 mg, 0,668 mmol) e THF (27 mL) com agitação. O frasco foi evacuado e, em seguida, novamente preenchido com N₂ (3x). Em seguida foi adicionado brometo de 2-metilpropilzinco (0,5 M em THF, 27 mL, 27 mmols) e foi aquecido a 60°C por 3 horas. A reação foi resfriada em um banho de gelo e NaHCO₃ foi adicionado para resfriar a reação. A reação foi extraída com DCM, lavada com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (2,46 g, 56,0% de rendimento) como um sólido bege.

[002589] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S*)-(6-isobutil-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 usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 6-isobutil-2-metilpiridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. Os atropisômeros foram separados por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL AS-H 5 µm 250 x 20 mm, fase móvel: 65% de CO₂, 35% de MeOH), para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z encontrada, 519,2+. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,31 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 – 8,07 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 – 6,72 (m, 1H), 6,11 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 128,2, 12,2 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 39,6, 11,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,05 (d, J = 47,2, 12,1 Hz, 1H), 2,81 – 2,62 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H),

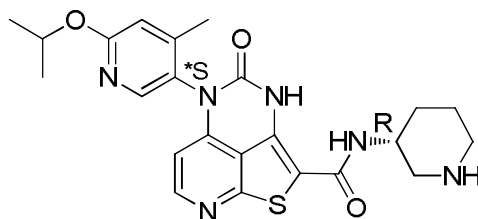
1,75 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Exemplo 793: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



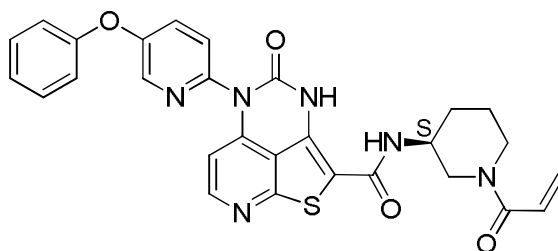
[002590] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), e usando 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando cloridrato de (R)-tetra-hidrofuran-3-amina e diisopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₄S, 487,5; m/z encontrada, 488,0+. RMN ¹H (500 MHz, Metanol-d₄) δ 8,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,56 - 7,10 (m, 5H), 6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,11 - 3,67 (m, 4H), 2,33 - 2,18 (m, 4H), 2,11 - 1,95 (m, 1H).

Exemplo 794: (R)-5-(^{*}S)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002591] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero *S), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando (R)-1-Boc-3-aminopiperidina, anidrido 1-propanofosfônico e di-isopropiletilamina no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₆N₆O₃S, 466,6; m/z encontrada, 467,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,38 – 5,26 (m, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,10 (dd, J = 11,8, 3,2 Hz, 1H), 2,84 (dtq, J = 24,2, 11,9, 6,1, 5,4 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (dtdd, J = 43,5, 12,8, 8,3, 4,1 Hz, 3H), 1,37 (dd, J = 13,6, 6,2 Hz, 6H).

Exemplo 795: (S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



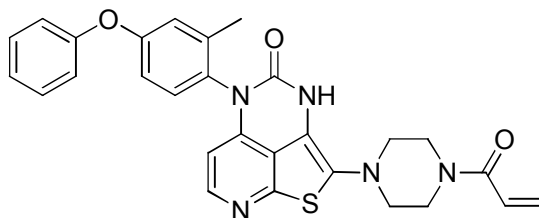
[002592] Etapa A: (S)-4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 5-bromo-2-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando (S)-*terc*-butila 3-aminopiperidina-1-carboxilato no lu-

gar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002593] Etapa B: (S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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 usando (S)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e anidrido acrílico. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,37 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,84-6,72 (m, 1H), 6,24-6,14 (m, 2H), 5,76-5,78 (m, 1H), 4,56-4,27 (m, 1H), 4,20-3,89 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H).

Exemplo 796: 2-(4-Aciloilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[002594] Etapa A: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. 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 27) (7,0 g, 17 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (70 mL) foram adicionados acetato de prata (559 mg, 3,35 mmol) e carbonato de potássio (695 mg, 5,03 mmol) e foi agitada a 120°C por 30 min. A reação foi filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por FFC para produzir o composto do título (6,0 g, 96% de rendimento).

[002595] Etapa B: 2-Cloro-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-

3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5*H*)-ona (4,5 g, 12 mmols) em CHCl_3 (30 mL) foi adicionado *N*-clorossuccinimida (1,61 g, 12,1 mmols) e foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. A reação foi concentrada até a secura e metanol foi adicionado ao resíduo, a solução foi filtrada, o precipitado foi lavado com metanol e seco sob alto vácuo para produzir o composto do título (3,5 g, 71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, 408,87; m/z encontrada, 407,9⁺.

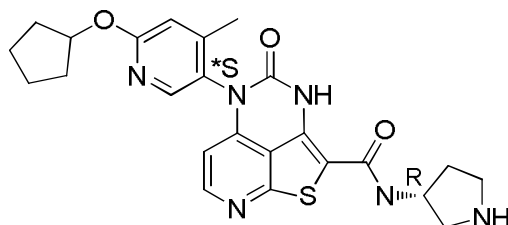
[002596] Etapa C: 4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazino-1-carboxilato de terc-butila. A uma solução de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27, 700 mg, 1,72 mmol) em DMSO (5 mL) foram adicionados 1-Boc-piperazina (3,20 g, 17,2 mmols), Cu (22 mg, 0,34 mmol), iodeto de cobre (I) (65 mg, 0,34 mmol) e fosfato de potássio (1,09 g, 5,15 mmols). A mistura reacional foi irradiada em um micro-ondas a 120°C por 2,5 h. A reação foi vertida em ácido cítrico (100 mL, 4 M em água) e extraída com DCM (3 × 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até a secura e o resíduo foi purificado por HPLC C-18 preparativo de fase reversa para produzir o composto do título (600 mg, 63% de rendimento).

[002597] ETAPA D: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5*H*)-ona. A uma solução de 4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila (600 mg, 1,08 mmol) em EtOAc (5 mL) foi adicionada solução aquosa de HCl saturada (5 mL) e foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi vertida em solução aquosa de NaHCO_3 (50 mL) e extraída com DCM (3 × 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura saturada (50 mL), secas em Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC C18 preparativa de

fase reversa para produzir o composto do título (400 mg, 65% de rendimento).

[002598] ETAPA E:2-(4-Aciloilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona. A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (100 mg, 0,219 mmol), ácido acrílico (19 mg, 0,26 mmol) e di-isopropiletilamina (0,153 mL, 0,876 mmol) em DCM (2 mL) a 0°C foi adicionado HATU (125 mg, 0,329 mmol) e foi agitada por 2 h a 20°C. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃ saturada (50 mL), seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título (21,7 mg, 15,1% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₅O₃S, 511,6; m/z encontrada, 512,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (δ 10,72 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 4H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,07 (s, 3H).

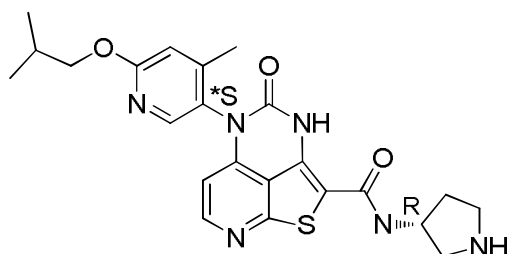
Exemplo 797: (R)-5-(^{*}S)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002599] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e ciclopentanol no lugar de

5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila, di-isopropiletilamina, DCM e anidrido 1-propanofosfônico no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, trietilamina, HATU e DMF na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₆N₆O₃S, 478,6; *m/z* encontrada, 479,0+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 9,57 (s, 3H), 8,27 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,37 (dp, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 3,64 – 3,45 (m, 4H), 3,34 (dt, *J* = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (ddd, *J* = 14,2, 11,3, 6,5 Hz, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,63 (dtd, *J* = 9,7, 7,6, 4,3 Hz, 2H).

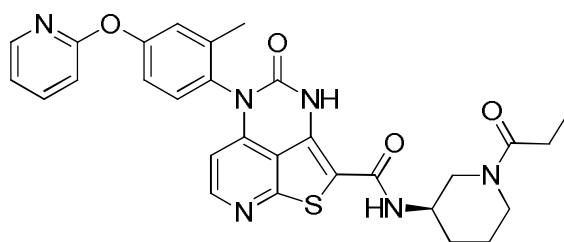
Exemplo 798: (*R*)-5-(**S*)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-*N*-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002600] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **S*), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-metil-1-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₆N₆O₃S, 466,6; *m/z* encontrada, 467,1⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz,

1H), 6,77 (s, 1H), 6,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,62 – 3,43 (m, 8H), 3,31 (dtd, $J = 11,4, 8,5, 7,7, 3,8$ Hz, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,02 (dd, $J = 6,8, 1,6$ Hz, 6H).

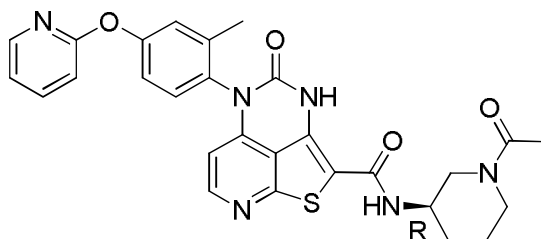
Exemplo 799: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionil-piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002601] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A, e C-H no Exemplo 1, e usando 2-fluoropiridina e 4-amino-3-metilfenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002602] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando (R)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido propiônico e DIPEA. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,22 – 8,13 (m, 1H), 7,94- 7,83 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,29-6,17 (m, 1H), 4,52-4,30 (m, 1H), 4,10 -3,82 (m, 2H), 3,15-2,99 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,54-2,38 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 2H), 1,18-1,07 (m, 3H).

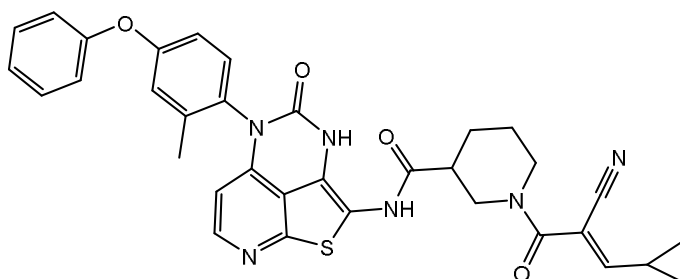
Exemplo 800: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002603] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A, e C-H no Exemplo 1, e usando 2-fluoropiridina e 4-amino-3-metilfenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

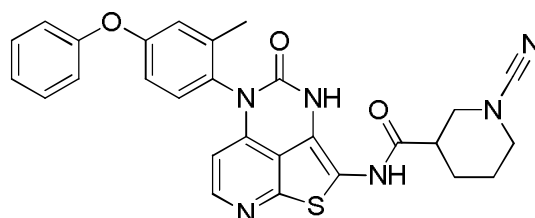
[002604] Etapa B: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando (R)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, anidrido acético e DIPEA. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36-8,28 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 4,54-4,26 (m, 1H), 4,08-3,78 (m, 2H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 6H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,73 -1,47 (m, 2H).

Exemplo 801: (E)-1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



[002605] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889).

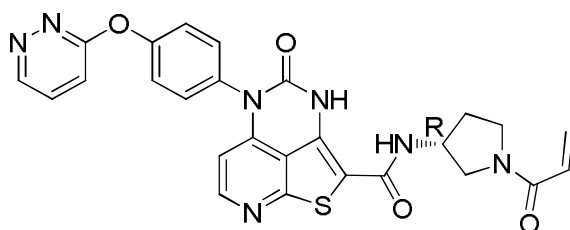
Exemplo 802: 1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



[002606] O composto do título foi preparado usando condições análogas Exemplo 890, e usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,25 - 10,22 (m, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 3H), 6,98 (dd, J

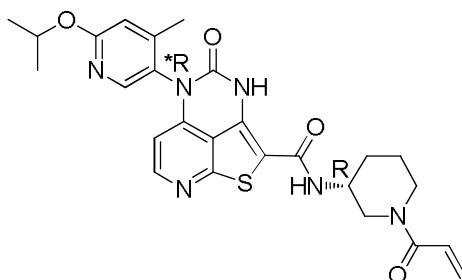
= 2,8, 8,5 Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 2H), 1,25 - 1,21 (m, 1H).

Exemplo 803: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002607] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-G no Exemplo 1, e usando 3,6-dicloropiridazina e 4-nitrofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 4-(piridazin-3-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₁N₇O₄S, 527,6; m/z encontrada, 528,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD e DMSO-*d*₆ (2:1)): δ 8,96-8,91 (m, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,40-7,34 (m, 2H), 6,61-6,47 (m, 1H), 6,20-6,13 (m, 2H), 5,69-5,61 (m, 1H), 4,63-4,43 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 2,25-1,96 (m, 2H).

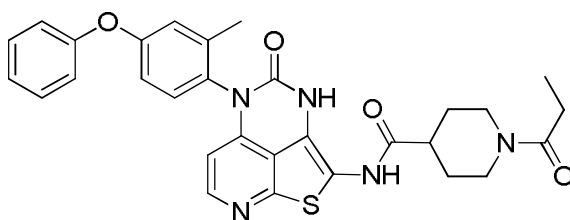
Exemplo 804: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002608] Etapa A: (R)-5-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo a resolução quiral, Método A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila, anidrido 1-propanofosfônico, di-isopropiletilamina e DCM no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU, trietilamina e DMF na etapa G.

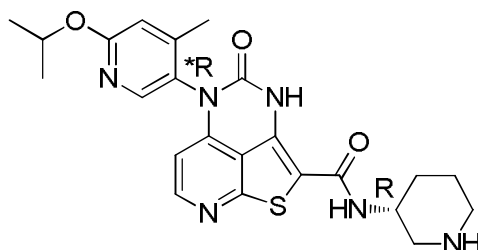
[002609] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando (R)-5-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e anidrido acrílico. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₈N₆O₄S, 520,6; m/z encontrada, 521,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (δ 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,67 (d, *J* = 44,7 Hz, 2H), 6,39 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,08 – 6,03 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,32 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,65 (dd, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,37 (dd, *J* = 13,2, 6,2 Hz, 6H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,08 – 1,01 (m, 1H).

Exemplo 805: N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidino-4-carboxamida.



[002610] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833) e ácido propiônico no lugar do ácido 3-hidroxi-propa-noico. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,24 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 6,98 (dd, $J = 8,5$, 2,8 Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,66 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

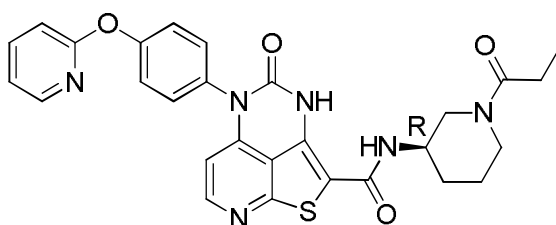
Exemplo 806: (R)-5-(**R*)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002611] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1 (incluindo o método deresolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero **R*), e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH_4Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila, anidrido 1-propanofosfônico, di-isopropiletilamina e DCM no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila, HATU, trietilamina e DMF na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_3S$, 466,6; m/z encontrada, 467,2+. RMN ^1H (500 MHz,

CDCl₃ (δ 8,33 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,72 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,46 – 6,41 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,38 – 5,27 (m, 2H), 4,14 (ddp, *J* = 9,3, 6,5, 3,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,08 (dd, *J* = 11,9, 3,1 Hz, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 3H), 2,12 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,77 (dddd, *J* = 28,7, 13,8, 11,3, 7,2 Hz, 3H), 1,57 (dtd, *J* = 12,8, 6,3, 5,7, 2,8 Hz, 1H), 1,37 (dd, *J* = 13,5, 6,2 Hz, 6H).

Exemplo 807: (R)-4-Oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

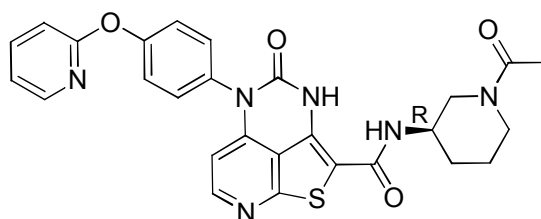


[002612] Etapa A: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A, e C-H no Exemplo 1, e usando 2-fluoropiridina e 4-aminofenol no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando 4-(piridin-2-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002613] Etapa B: (R)-4-Oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Em uma solução de (R)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (200 mg) em DCM (5 mL) foi adicionada trietilamina (83 mg). A mistura foi resfriada em um banho de gelo, e anidrido propiônico (80 mg) foi adicionado lentamente. A solução foi deixada sob agitação à

temperatura ambiente durante 15 minutos e, então, a mistura foi vertida em água, extraída com DCM e concentrada. A mistura bruta foi purificada por ISCO (MeOH/H₂O), em seguida por CCF preparativa (25/1 DCM/MeOH) para produzir o composto do título (130 mg, 85% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,20-8,12 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,54-4,29 (m, 1H), 4,12-3,81 (m, 2H), 3,14-2,96 (m, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,55-2,34 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,75-1,47 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 3H).

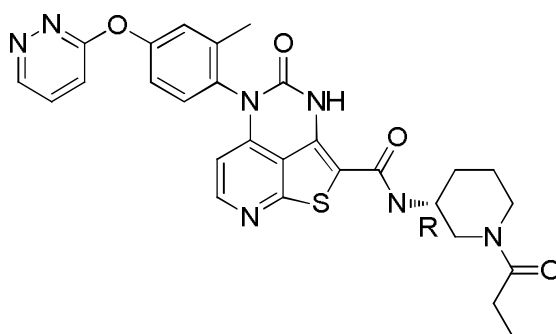
Exemplo 808: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002614] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A, C-I no Exemplo 1, e usando 2-fluoropiridina e 4-aminofenol no lugar de fenol e 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando 4-(piridin-2-ilóxi)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando cloreto de acetila no lugar de cloreto de prop-2-enoila na etapa I. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₆O₄S, 528,6; m/z encontrada, 529,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,90-7,82 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,27 (d, *J* = 5,6

Hz, 1H), 4,52-4,23 (m, 1H), 4,09-3,76 (m, 2H), 3,18-3,01 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,74-1,48 (m, 2H).

Exemplo 809: (R)-5-(2-Metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

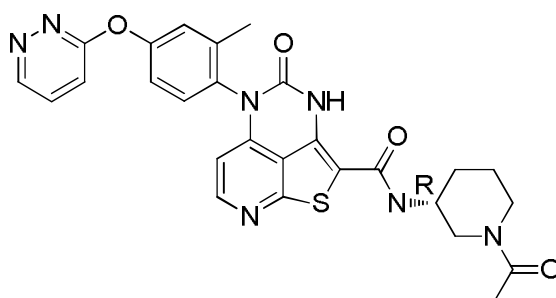


[002615] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-amino-3-metilfenol e 3,6-dicloropiridazina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002616] Etapa B: (R)-5-(2-Metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às do Exemplo 75 e usando (R)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e anidrido propiônico no lugar do ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₇O₄S, 557,6; m/z encontrada, 558,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,96-8,90 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 6,19-

6,14 (m, 1H), 4,58-4,30 (m, 1H), 4,13-3,78 (m, 2H), 3,12-2,92 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 1H), 2,51-2,32 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 1H), 1,13-1,05 (m, 3H).

Exemplo 810: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

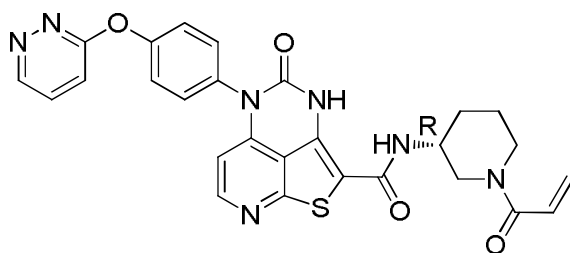


[002617] Etapa A: (R)-4-Oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-amino-3-metilfenol e 3,6-dicloropiridazina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002618] Etapa B: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando (R)-4-Oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e anidrido acético no lugar de ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₇O₄S, 543,6; m/z encontrada, 544,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96-8,90 (m, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,27-7,20

(m, 1H), 6,20-6,16 (m, 1H), 4,56-4,27 (m, 1H), 4,10-3,76 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 3H), 2,15-2,09 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 1H).

Exemplo 811: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

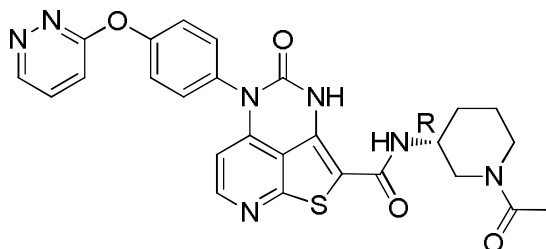


[002619] Etapa A: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3,6-dicloropiridazina e 4-nitrofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002620] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às do Exemplo 75 e usando (R)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e anidrido propiônico no lugar do ácido 3-hidroxiopropanoico. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₇O₄S, 543,6; m/z encontrada, 544,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,99-8,94 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,36-6,29 (m, 1H), 4,55-4,33 (m, 1H), 4,11-3,84 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 1H), 2,83-

2,68 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 1H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 3H).

Exemplo 812: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

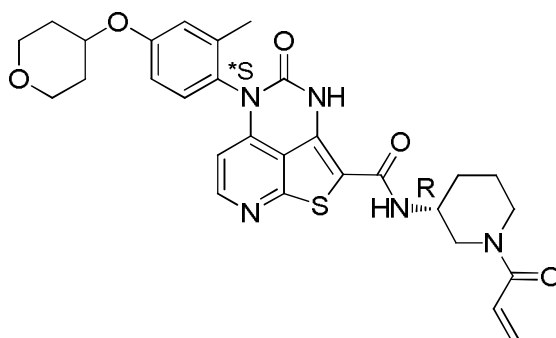


[002621] Etapa A: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 3,6-dicloropiridazina e 4-nitrofenol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C no lugar de Fe e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G.

[002622] Etapa B: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

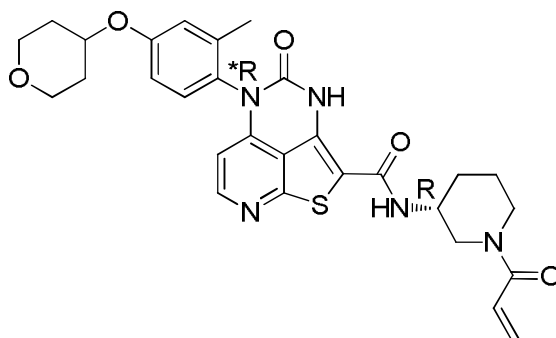
O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Exemplo 75 e usando (R)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida e anidrido acético no lugar do ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₇O₄S, 529,6; m/z encontrada, 530,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99-8,94 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,36-6,28 (m, 1H), 4,55-4,29 (m, 1H), 4,07-3,79 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 2H).

Exemplo 17: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.

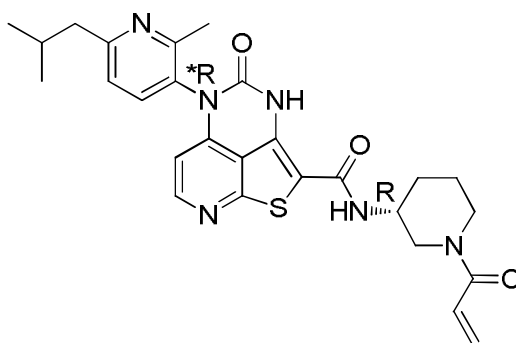


[002623] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-((tetra-hidro-2 H-pi-ran-4-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenafti-leno-2-carboxamida (Exemplo 770) foi separada por SFC quiral (fase es-tacionária: Chiralpak AS-H; 5 µm, 250 × 20 mm, fase móvel: 65% de CO₂, 35% de MeOH) para produzir o composto do título. MS (ESI): massa cal-culada para C₂₈H₃₀N₆O₅S, 562,6; m/z encontrada, 563,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,28 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,21 – 8,05 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,72 (m, 2H), 6,20 – 6,01 (m, 2H), 5,82 – 5,64 (m, 1H), 5,30 – 5,18 (m, 1H), 4,57 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 3,15 – 2,93 (m, 1H), 2,83 – 2,62 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 3H), 1,55 – 1,34 (m, 1H).

Exemplo 18: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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-acenafti-leno-2-carboxamida.



[002624] (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-((tetra-hidro-2 *H*-piran-4-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-ace-naftileno-2-carboxamida (Exemplo 770) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H; 5 µm, 250 × 20 mm, fase móvel: 65% de CO₂, 35% de MeOH) para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₃₀N₆O₅S, 562,6; m/z encontrada, 563,0+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,29 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,23 – 8,07 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,71 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,33 – 5,22 (m, 1H), 4,57 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 3,96 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 3,21 – 2,92 (m, 1H), 2,87 – 2,61 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 3H), 1,53 – 1,37 (m, 1H). Exemplo 815: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

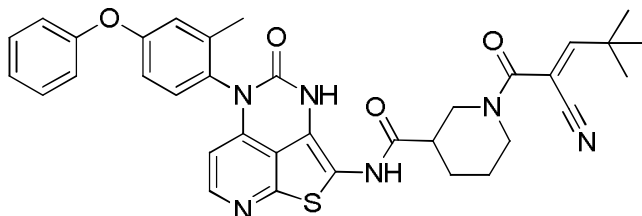


[002625] Etapa A:6-Isobutil-2-metilpiridin-3-amina. A um frasco de fundo redondo de 500 mL foram adicionados 6-bromo-2-metilpiridin-3-amina (5,0 g, 27 mmols), uma barra de agitação e complexo de diclorreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II):diclorometano (520 mg, 0,631 mmol) em THF (27 mL). O frasco foi evacuado e, em seguida, preenchido novamente com nitrogênio (3x). Em seguida, brometo de isobutilzinco (II) (75 mL, 37 mmols) foi adicionado com uma

seringa e a reação foi aquecida a 60°C por 3 horas. A reação foi tratada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, extraída com DCM, a fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (2,46 g, 56,0% de rendimento) como um sólido bege.

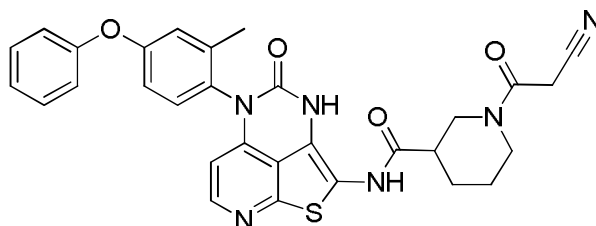
[002626] Etapa B: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(**R*)-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas C-G no Exemplo 1, e usando 6-isobutil-2-metilpiridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (*R*)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15), PYOXIM e di-isopropiletilamina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. Os atropisômeros foram separados por SFC quiral (fase estacionária: Chiralpak AS-H; 5 µm, 250 × 20 mm, fase móvel: 65% de CO₂, 35% de MeOH), para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₃₀N₆O₃S, 518,6; m/z encontrada, 519,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,32 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,20 – 8,07 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 – 6,71 (m, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,55 – 4,17 (m, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 3,18 – 2,93 (m, 1H), 2,84 – 2,63 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Exemplo 19: (E)-1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



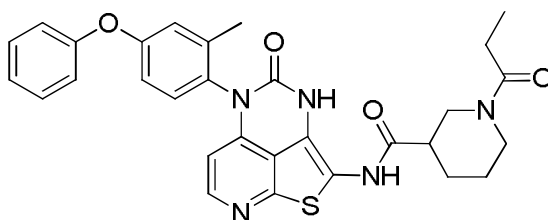
[002627] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$, 634,7; m/z encontrada, 635,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 11,45-11,12 (m, 1H), 10,67 (br, 1H), 8,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, $J = 3,1, 8,6$ Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,85 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,44-3,76 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,58-1,39 (m, 1H), 1,23 (s, 9H).

Exemplo 817: 1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



[002628] O composto do título foi preparado usando condições análogas no Exemplo 181, e usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) no lugar de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}N_6O_4S$, 566,6; m/z encontrada, 567,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 11,20-11,09 (m, 0,5H), 10,65 (s, 0,5H), 10,52-10,48 (m, 0,5H), 10,44 (s, 0,5H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 2,8, 8,5$ Hz, 1H), 5,84-5,80 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 0,5H), 4,40-4,31 (m, 0,5H), 4,23-4,00 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 0,5H), 3,69-3,58 (m, 0,5H), 3,26-3,15 (m, 0,5H), 3,09-2,98 (m, 0,5H), 2,91-2,64 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,59-1,29 (m, 1H).

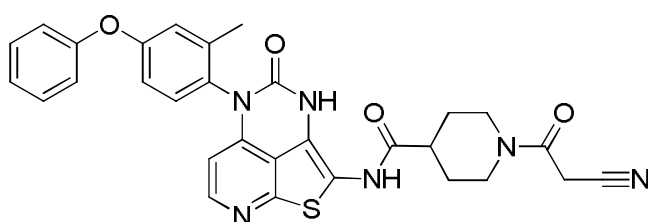
Exemplo 20: N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidino-3-carboxamida.



[002629] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) e ácido propiônico no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,26 - 10,19 (m, 1H), 10,18 - 10,09 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H),

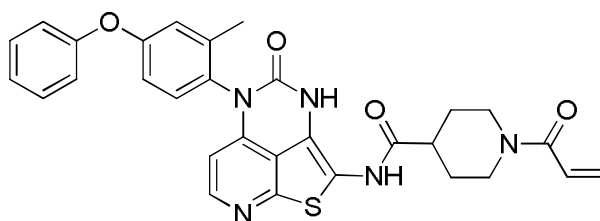
7,39 -7,33 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,98 (dd, $J = 2,5, 8,5$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,55 -4,47 (m, 0,5H), 4,27 -4,19 (m, 0,5H), 4,02 -3,94 (m, 0,5H), 3,84 -3,77 (m, 0,5H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,82 -2,73 (m, 1H), 2,43 -2,33 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 1H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Exemplo 21: 1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



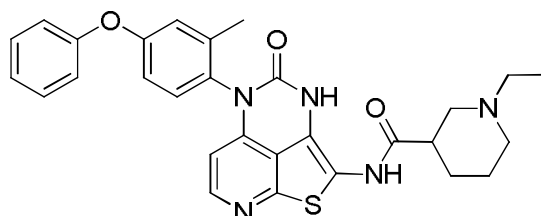
[002630] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 181, e usando N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}N_6O_4S$, 566,6; m/z encontrada, 567,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,40 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,59-1,44 (m, 1H).

Exemplo 22: 1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



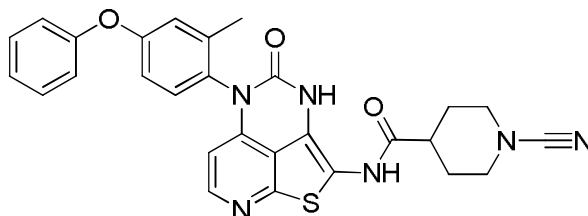
[002631] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833), ácido acrílico, HATU e di-isopropiletilamina. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; *m/z* encontrada, 554,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,51 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,98 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 2,5, 16,6 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, *J* = 2,5, 10,6 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 2H).

Exemplo 23: 1-Etil-*N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



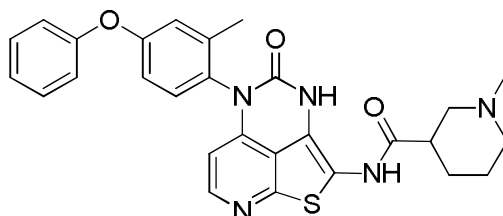
[002632] A uma solução de *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) (100 mg, 0,187 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado acetaldeído (114 mg, 0,935 mmol) e foi agitada por 30 min a 20°C. Em seguida foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (59,0 mg, 0,935 mmol) e foi agitado por h a 20°C. A reação foi conc entrada até a segura e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa C18 para produzir o composto do título (45 mg, 99% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_3S$, 527,6; *m/z* encontrada, 528,2⁺.

Exemplo 24: 1-Ciano-*N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



[002633] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,20 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,25 - 1,21 (m, 1H).

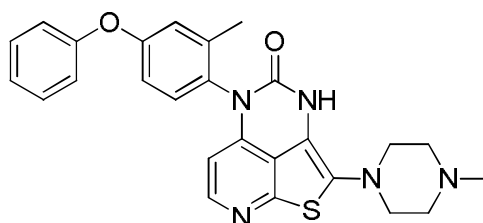
Exemplo 25: 1-Metil-*N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



[002634] A uma solução de *N*-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida (Exemplo 828) (100 mg, 0,202 mmol) em MeOH (5,0 mL) foi adicionado formaldeído (84 mg, 1,0 mmol, 37% em peso, em H_2O) e foi agitada por

30 minutos a 20°C. À reação foi adicionado cianoboro o-hidreto de sódio (64 mg, 1,0 mmol) e foi agitada por 1 h a 20°C. A reação foi concentrada até a secura e foi extraída com acetato de etila (20 mL). A camada orgânica foi lavada com água (20 mL), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC C18 preparativa de fase reversa para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,2; m/z encontrada, 514,2+. RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,58 (s, 1H), 10,70-10,67 (m, 1H), 10,62 (br, 1H), 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,42-3,34 (m, 1,5H), 3,29-3,22 (m, 0,5H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 1H).

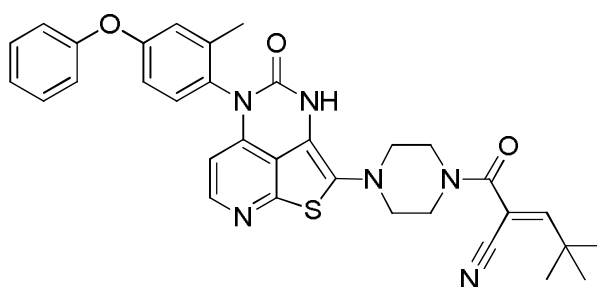
Exemplo 824: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[002635] A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (Exemplo 327, 100 mg, 0,202 mmol) em MeOH (5,0 mL) foi adicionado formaldeído (84 mg, 1,0 mml, 37% em peso, em H₂O) e foi agitada por 30 minutos a 20°C. À reação foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio (64 mg, 1,0 mmol) e foi agitada por uma hora a 20°C. A reação foi concentrada até a secura e foi extraída com acetato de etila (20 mL). A camada orgânica foi lavada com água (20 mL), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC C18 preparativa

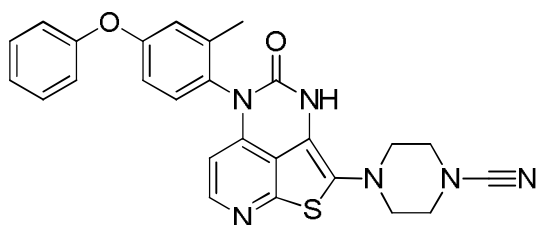
de fase reversa para produzir o composto do título (5,9 mg, 5,6% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{25}N_5O_2S$, 471,6; m/z encontrada, 472,0+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H) 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,31-3,20 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Exemplo 825: (E)-4,4-Dimetil-2-(4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazino-1-carbonil)pent-2-enonitrila.



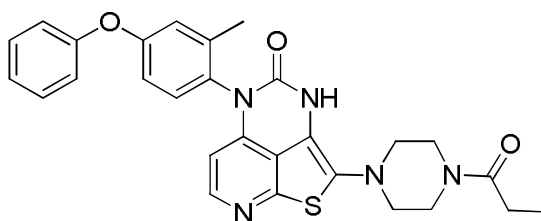
[002636] A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (Exemplo 327, 100 mg, 0,202 mmol), ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico (Intermediário 44) (37,1 mg, 0,242 mmol) e di-isopropiletilamina (78,3 mg, 0,606 mmol) em DCM (5 mL) a 0°C foi adicionado PiBrOP (141 mg, 0,303 mmol) e foi agitada por 1 h a 20°C. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título (30 mg, 20% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{32}N_6O_3S$, 592,7; m/z encontrada, 593,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,68 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,83 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,73-3,64 (m, 4H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

Exemplo 826: 4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazino-1-carbonitrila.



[002637] A uma solução de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (Exemplo 327, 100 mg, 0,202 mmol) e brometo de cianogênio (21,4 mg, 0,202 mmol) em THF (2 mL) a 0°C foi adicionada trietilamina (61,3 mg, 0,606 mmol) e foi agitada por 12 h a 20°C. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto do título (30 mg, 24% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₆O₂S, 482,6; m/z encontrada, 483,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,65 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,97 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,47-3,40 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).

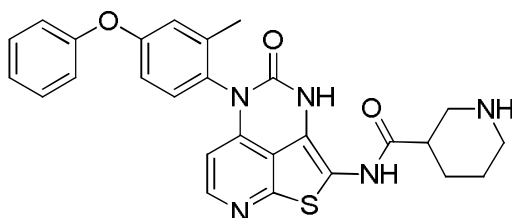
Exemplo 827: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(4-propionilpiperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona.



[002638] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Exemplo 75, e usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona

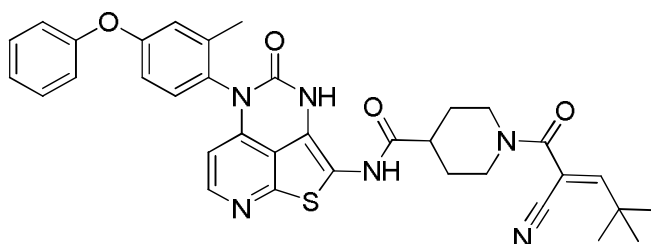
(Exemplo 327) e ácido propiônico no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,70 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 4H), 2,91-2,78 (m, 4H), 2,37 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Exemplo 828: N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-3-carboxamida.



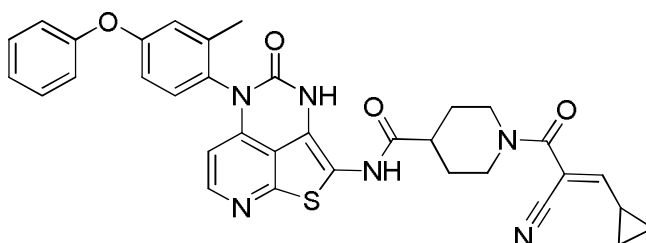
[002639] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, e usando 2-amino-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona (Intermediário 56), ácido ($\pm$)-1-Boc-piperidino-3-carboxílico e di-isopropiletilamina no lugar de ácido 4-[2-metil-N-(metilcarbamoil)-4-fenoxianilino]-3a,4-di-hidrotieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico, (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,2⁺.

Exemplo 829: (E)-1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



[002640] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapas I no Exemplo 1, e usando *N*-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833), ácido (*E*)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico (Intermediário 44), HATU, di-isopropiletilamina e DMF no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, cloreto de prop-2-enoíla, DCM e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₄S, 634,7; *m/z* encontrada, 635,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,69 (br, 1H), 10,44 (br, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,74-1,55 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

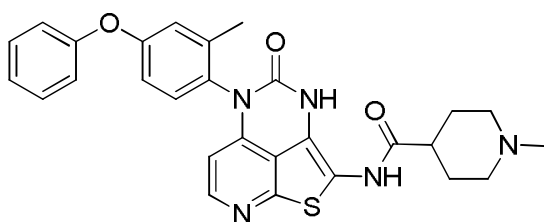
Exemplo 26: (*E*)-1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)-*N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



[002641] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833). MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀N₆O₄S, 618,7; *m/z* encontrada, 619,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,75-10,60 (m, 1H), 10,46-10,40 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m,

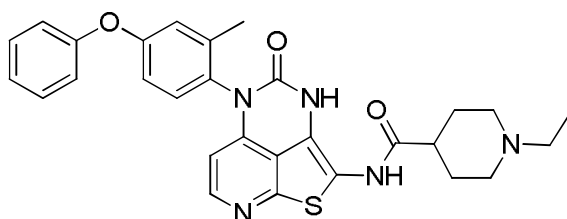
2H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,83 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,21-2,85 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H).

Exemplo 831: 1-Metil-*N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



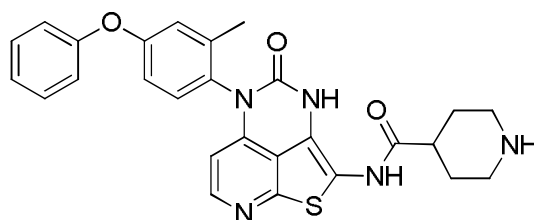
[002642] A uma solução de *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833) (150 mg, 0,28 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado formaldeído (3,0 mL, 37% em peso, em H₂O) e foi agitada por 30 minutos a 20°C. Em seguida, adicionou-se cianoboroidreto de sódio (88 mg, 1,4 mmol) e foi agitado durante uma hora a 20° abaixo. A reação foi concentrada até a secura e extraída com EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi coletada, lavada com água (20 mL), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC C18 preparativa de fase reversa para produzir o composto do título (25 mg, 16% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,94 (s, 1H), 10,15 (br, 1H), 8,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 2,8, 8,6$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,07-2,94 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,99-1,86 (m, 2H).

Exemplo 832: 1-Etil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



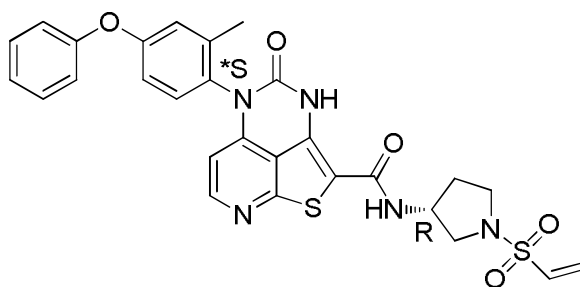
[002643] A uma solução de *N*-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida (Exemplo 833) (150 mg, 0,28 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado acetaldeído (3,0 mL) e foi agitada por 30 minutos a 20°C. Em seguida, adicionou-se cianoboroidreto de sódio (88 mg, 1,4 mmol) e foi agitado durante uma hora a 20° abaixo. A reação foi concentrada até a secura e extraída com EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi coletada, lavada com água (20 mL), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC C18 preparativa de fase reversa para produzir o composto do título (45 mg, 29% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₃S, 527,6; m/z encontrada, 528,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (s, 1H), 10,08 (br, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 3H).

Exemplo 833: *N*-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidino-4-carboxamida.



[002644] O composto do título foi preparado usando condições análogas às encontradas no Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, e usando 2-amino-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5*H*)-ona (Intermediário 56), ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidino-4-carboxílico, PiBOP e di-isopropiletilamina no lugar de ácido 4-[2-metil-*N*-(metilcarbamoil)-4-fenoxianilino]-3*a*,4-di-hidrotieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico, (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, HATU e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,84 (br, 1H), 10,85 (br, 1H), 8,25 (br, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,85-2,74 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H).

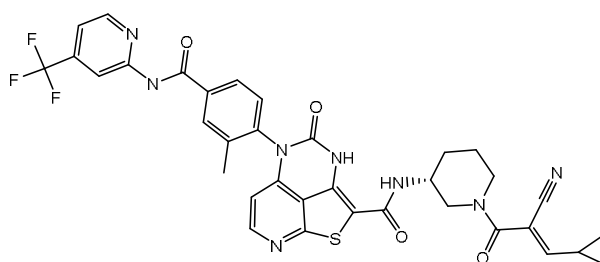
Exemplo 834: (R)-5-(^{*}S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(1-(vinilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002645] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S), e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando cloreto de etenosulfonila no lugar de cloreto de prop-2-enoíla na etapa I. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₅O₅S₂, 575,7; *m/z* encontrada, 576,4⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,29

(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,77-6,65 (m, 1H), 6,20 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,12-6,03 (m, 2H), 4,57-4,48 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H).

Exemplo 835: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

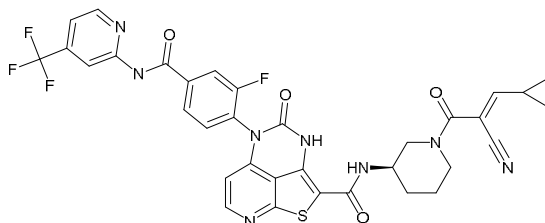


[002646] Etapa A: Cloridrato de (R)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-3-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (296 mg, 1,48 mmol) em THF foi adicionada solução de AlMe_3 1 N (3 mL, 3 mmol), e em seguida, ela foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Uma solução de 5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 73) (260 mg, 0,49 mmol) em THF foi adicionada e aquecida até o refluxo durante 16 horas. A mistura foi filtrada, lavada com DCM e MeOH. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com DCM/MeOH para produzir um sólido amarelo, o qual foi dissolvido em MeOH e solução aquosa de HCl 5 N. A solução foi concentrada a 50 °C sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

[002647] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto

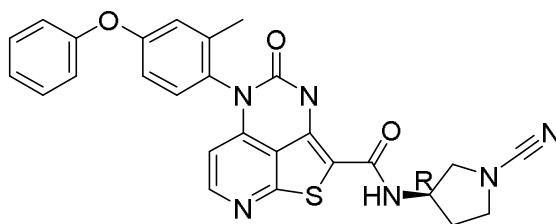
do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877 e usando cloridrato de (R)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo.

Exemplo 836: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



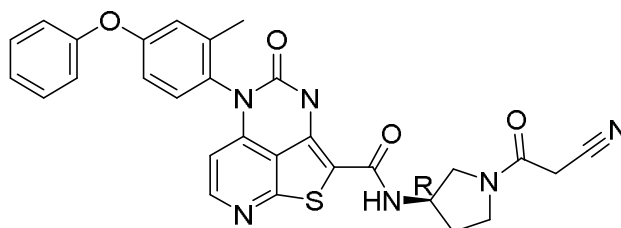
[002648] O composto do título foi preparado usando etapas A-B no Exemplo 835, usando 5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 74) no lugar de 5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 73) na etapa A, como um sólido amarelo.

Exemplo 837: (R)-N-(1-Cianopirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002649] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{22}N_6O_3S$, 510,6; m/z encontrada, 511,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,21 (s, 1H), 8,38-8,26 (m, 2H), 7,53-7,27 (m, 3H), 7,24-6,86 (m, 5H), 5,96 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,64-3,31 (m, 4H), 2,21-1,87 (m, 5H).

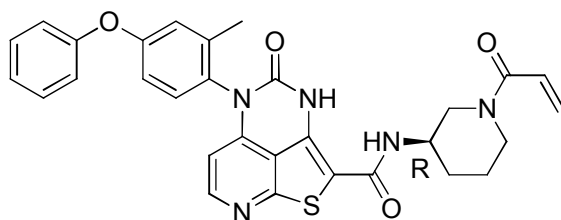
Exemplo 838: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002650] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 181, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159) no lugar de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}N_6O_4S$, 552,6; m/z encontrada, 553,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,20 (s, 1H), 8,42-8,28 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 7,04-6,93 (m, 1H), 6,03-5,94 (m, 1H), 4,59-4,35 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,79-3,62 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 3H), 2,25-1,95 (m, 5H).

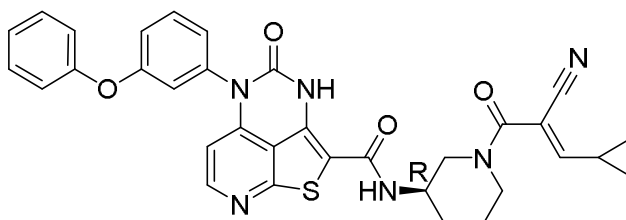
Exemplo 839: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-

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



[002651] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₇N₅O₄S, 553,6; *m/z* encontrada, 554,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,29-10,20 (m, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,13-8,04 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,87-6,73 (m, 1H), 6,16-6,06 (m, 1H), 6,03-5,97 (m, 1H), 5,72-5,64 (m, 1H), 4,54-4,18 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,17-2,92 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,51-1,36 (m, 1H).

Exemplo 840: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

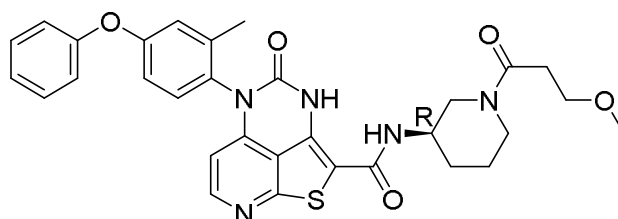


[002652] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (*R*)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 466) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-

di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889).

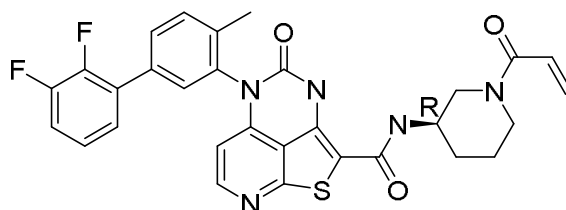
MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,52 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,25-2,95 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,87-0,78 (m, 1H).

Exemplo 841: (R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002653] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando ácido 3-metoxipropanoico no lugar do ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{31}N_5O_5S$, 585,9; m/z encontrada, 586,7⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,32-8,27 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,07-6,01 (m, 1H), 4,50-4,24 (m, 1H), 4,13-3,84 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,19-2,98 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,87-1,77 (m, 1H), 1,73-1,47 (m, 2H).

Exemplo 842: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



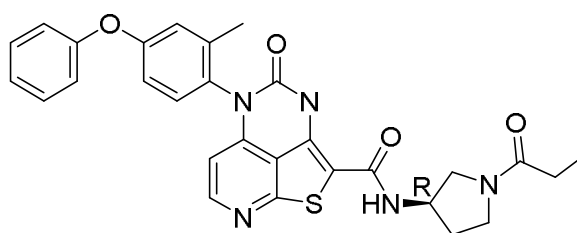
[002654] Etapa A: (R)-3-(5-(5-Bromo-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas B-G no Exemplo 1, usando 5-bromo-2-metilfenilina no lugar de 2-Metil-4-fenoxianilina na etapa B, usando (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G como um sólido amarelo.

[002655] Etapa B: (R)-5-(2',3'-Difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A mistura de (R)-3-(5-(5-bromo-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila, 2-(2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, Pd(dppf)Cl₂ e Cs₂CO₃ em p-dioxano foi agitada a 80 °C sob N₂ durante 4 horas, e em seguida, ela foi diretamente purificada por ISCO eluindo com MeOH/água. O produto foi dissolvido solução aquosa de HCl saturada e MeOH, agitado à temperatura ambiente durante 30 minutos e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por CCF preparativa eluindo com MeOH/DCM para produzir o composto do título como um sólido marrom.

[002656] Etapa C: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-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 maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (R)-5-(2',3'-difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida no lugar de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₅F₂N₅O₃S, 573,6; m/z encontrada, 574,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD(δ 8,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,62-

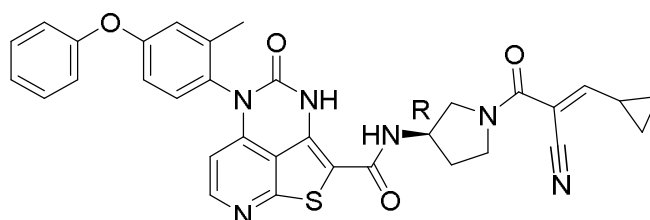
7,54 (m, 2H), 7,35-7,17 (m, 3H), 6,85-6,72 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 1H), 6,08 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,78-5,67 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,00-2,81 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H).

Exemplo 843: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002657] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 104, e usando ácido propiônico no lugar do ácido 3-metilsulfonilpropanoico para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{27}N_5O_4S$, 541,6; m/z encontrada, 542,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) (δ 10,24 (s, 1H), 8,45-8,21 (m, 2H), 7,57-7,32 (m, 3H), 7,29-6,84 (m, 5H), 6,04-5,94 (m, 1H), 4,62-4,29 (m, 1H), 3,79-3,35 (m, 3H), 2,29-1,91 (m, 7H), 0,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H).

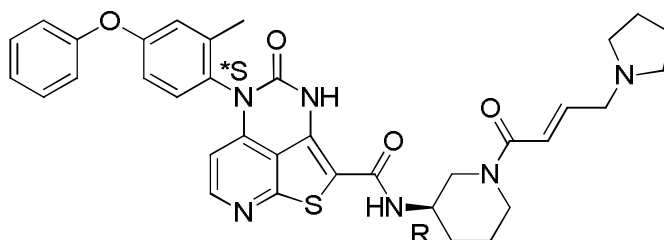
Exemplo 844: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002658] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-

3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 159) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$): δ 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,79-3,71 (s, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 2H), 0,95-0,84 (m, 2H).

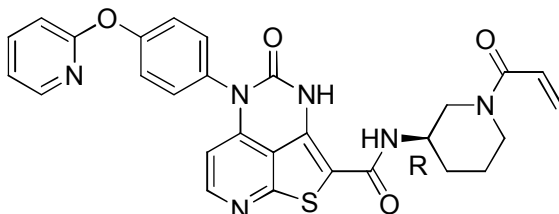
Exemplo 845: (R,E)-5-($^*S$)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002659] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I (incluindo o método de resolução quiral A, após a etapa F, para obter o atropisômero $^*S$) no Exemplo 1, e usando (3R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico, HATU, DIPEA e DMF no lugar de cloreto de prop-2-enoila, trimetilamina e DCM na etapa I. MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{36}N_6O_4S$, 636,8; m/z encontrada, 637,4⁺. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37-8,31 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,98-6,84 (m, 2H), 6,49-6,41 (m, 1H), 6,25 (br, 1H), 6,03-5,95 (m, 1H), 5,50 (br, 1H), 4,15-3,34 (m, 5H), 3,32-3,18 (m, 2H), 2,64-2,40

(m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 6H).

Exemplo 846: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



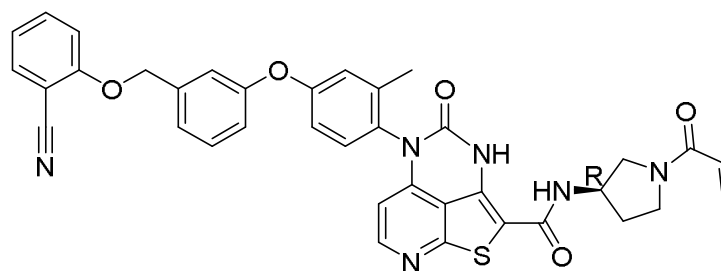
[002660] Etapa A: 3-amino-4-((4-(piridin-2-ilóxi)fenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. A uma solução de 4-(piridin-2-ilóxi)anilina 3,00 g, 16,1 mmol) e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (5,539 g, 20,94 mmols) em dioxano (30 mL) foram adicionados DPEPhos (1,735 g, 3,221 mmols), Pd(OAc)₂ (0,362 g, 1,61 mmol) e Cs₂CO₃ (10,498 g, 32,222 mmols) sob uma atmosfera de N₂, e foi agitada a 100°C por 4 horas. Após 4 horas, 2-mercaptoacetato de metila (2,565 g, 24,17 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A reação foi filtrada para remover o sólido e foi concentrada até a secura. MeOH foi adicionado ao resíduo com agitação e o precipitado que se formou foi filtrado. O precipitado foi adicionado a EtOAc, agitado, filtrado e seco sob vácuo para produzir o composto do título (2,7 g, 43% de rendimento) como um sólido cinza.

[002661] Etapa B: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas E-G no Exemplo 1, e usando 3-amino-4-((4-(piridin-2-ilóxi)fenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila no lugar de 3-amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila na etapa E, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato

de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_4S$, 540,6; m/z encontrada, 541,1 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,24 (br, 1H), 8,39-8,27 (m, 1H), 8,26-8,12 (m, 2H), 7,98-7,84 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,89-6,70 (m, 1H), 6,16-6,07 (m, 1H), 6,06-5,98 (m, 1H), 5,74-5,61 (m, 1H), 4,57-3,87 (m, 2H), 3,86-3,68 (m, 1H), 3,18-2,96 (m, 1H), 2,88-2,61 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H).

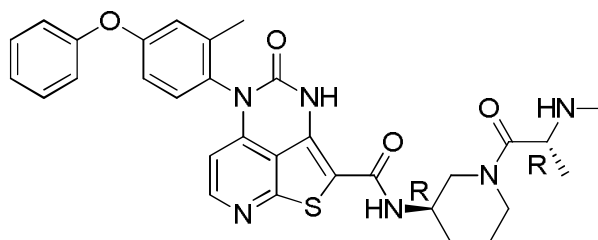
Exemplo 847: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002662] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas G-I, no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 75) no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27), e usando (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{37}H_{30}N_6O_5S$, 670,7; m/z encontrada, 671,1 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,77 (br, 1H), 8,17-8,07 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,34-7,14 (m, 4H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,62-6,49 (m, 1H), 6,15-6,06 (m, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,52-4,34 (m, 1H), 3,89-

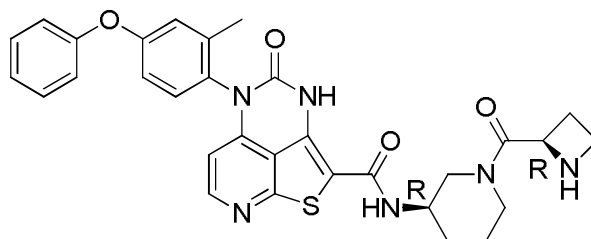
3,60 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H).

Exemplo 848: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



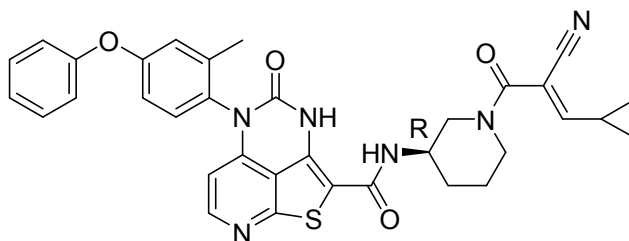
[002663] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico no lugar do ácido 3-hidroxiopropanoico para produzir metil((R)-1-((R)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butila. Esse produto foi, então, submetido a condições análogas àquelas no Método 1, etapa H, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{31}H_{32}N_6O_4S$, 584,7; m/z encontrada, 585,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,27-8,13 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,00-5,86 (m, 1H), 4,44-3,43 (m, 5H), 3,15-2,75 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 3H), 2,14-1,71 (m, 6H), 1,70-1,52 (m, 1H), 1,34-1,23 (m, 3H).

Exemplo 849: N-((R)-1-((R)-Azetidino-2-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002664] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidino-2-carboxílico no lugar de ácido 3-hidroxiopropanoico para produzir o 2-((*R*)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)azetidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. Esse produto foi, então, submetido a condições análogas às aquelas no Método 1, etapa H, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₀N₆O₄S, 582,7; *m/z* encontrada, 583,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,07 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,23-7,04 (m, 4H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 4,29-3,88 (m, 2H), 3,77-3,64 (m, 1H), 3,54-3,38 (m, 2H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,81-2,63 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,95-1,74 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 1H).

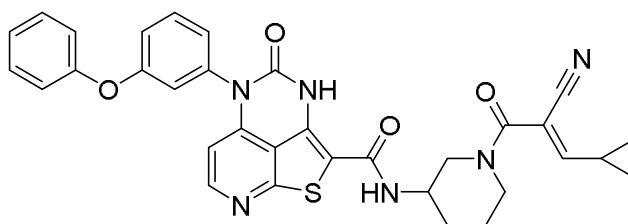
Exemplo 850: (*R,E*)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002665] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (*R*)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀N₆O₄S, 618,7; *m/z* encontrada, 619,3+. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆): δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H),

7,08-7,00 (m, 3H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 1H), 0,82-0,73 (m, 1H).

Exemplo 851: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

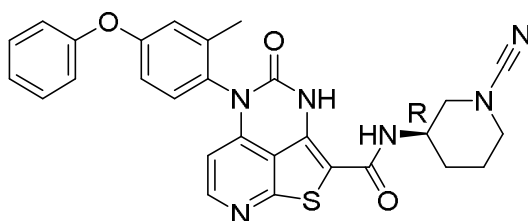


[002666] Etapa A: 4-Oxo-5-(3-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, e usando ácido 4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 59) no lugar do ácido 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico na etapa G.

[002667] Etapa B: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando 4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,3+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,58 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 4,12-3,97

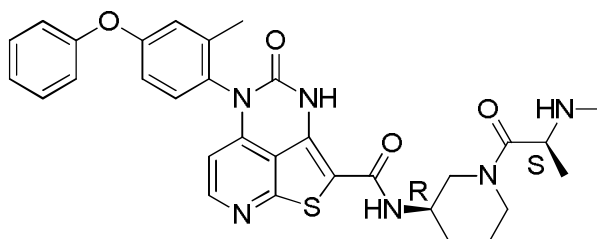
(m, 2H), 3,30-3,08 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,96-0,87 (m, 1H).

Exemplo 852: (R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



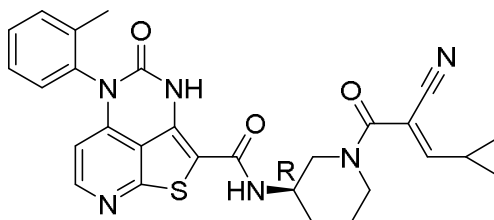
[002668] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,3+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,01-5,96 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H).

Exemplo 853: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propionil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002669] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando (*R*)-*tert*-butila 3-amino-piperidina-1-carboxilato no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)propanoico, HATU, DMF e DIPEA no lugar de cloreto de prop-2-enoila, trietilamina e DCM na etapa I, seguido por uma etapa de desproteção Boc usando HCl concentrado (3 mL) em MeOH (3 mL) e agitando durante 30 min. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₁H₃₂N₆O₄S, 584,7; *m/z* encontrada, 585,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,30 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,10-6,04 (m, 1H), 4,53-4,28 (m, 2H), 4,04-3,72 (m, 2H), 3,22-3,05 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,94-1,70 (m, 2H), 1,69-1,45 (m, 4H).

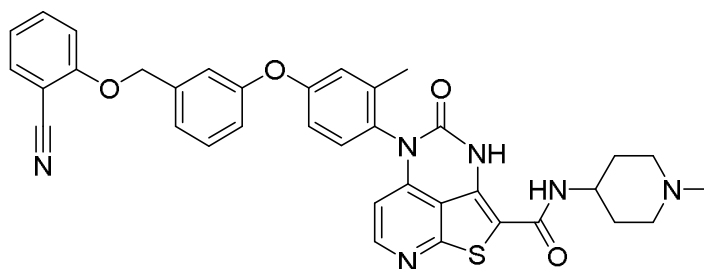
Exemplo 854: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(*o*-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002670] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 866, etapas A-B, e usando (*R*)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de *tert*-butil-3-aminopiperidina-1-carboxilato na etapa A para produzir um sólido branco. MS (ESI):

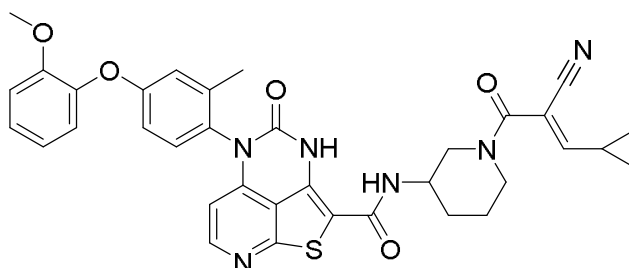
massa calculada para $C_{28}H_{26}N_6O_3S$, 526,6; m/z encontrada, 527,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,18 (s, 1H), 8,33 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 8,14-8,05 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,65-6,56 (m, 1H), 5,87 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,28-4,02 (m, 1H), 4,00-3,82 (m, 2H), 3,12-2,78 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,07-0,95 (m, 1H), 0,91- 0,84 (m, 1H).

Exemplo 855: 5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002671] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 835, etapa A, e usando 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 76) (187 mg, 0,33 mmol) e 1-metilpiperidin-4-amina (76 mg, 0,67 mmol) no lugar de 5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de metila (Intermediário 73) e (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila para produzir um sólido (88 mg, 41% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{36}H_{32}N_6O_4S$, 644,8; m/z encontrada, 645,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,57-8,26 (m, 1H), 8,19-8,08 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,82-5,71 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,75-3,68 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 5H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H).

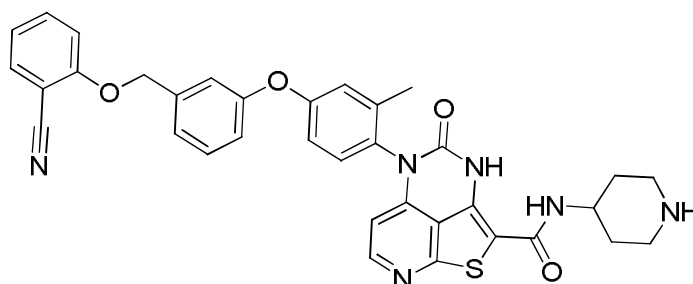
Exemplo 856: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002672] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando

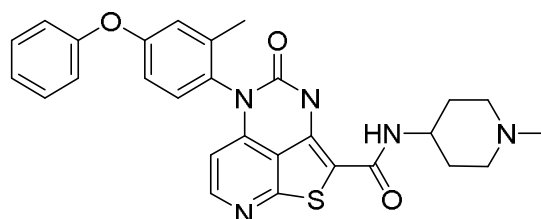
[002673] 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 870) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{32}N_6O_5S$, 648,7; m/z encontrada, 649,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$ (δ 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,52-6,44 (m, 1H), 5,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,97-0,89 (m, 1H), 0,85-0,76 (m, 1H).

Exemplo 857: 5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



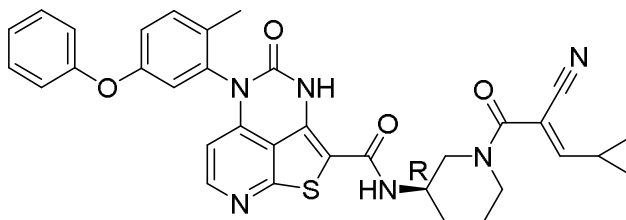
[002674] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 75) no lugar do ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58). MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{30}N_6O_4S$, 630,7; m/z encontrada, 631,3+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,72-8,50 (m, 1H), 8,31-8,22 (m, 1H), 8,21-8,13 (m, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 4H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,79-1,56 (m, 2H).

Exemplo 858: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



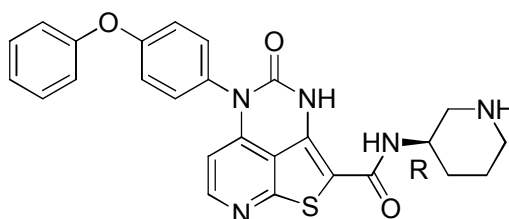
[002675] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 920 e usando ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) no lugar do ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,30-8,23 (m, 1H), 8,20-8,12 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H).

Exemplo 859: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002676] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; m/z encontrada, 619,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 3H), 6,56 – 6,44 (m, 1H), 6,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,25-4,06 (m, 1H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,25-3,00 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,77-1,54 (m, 2H), 1,22-1,13 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 1H).

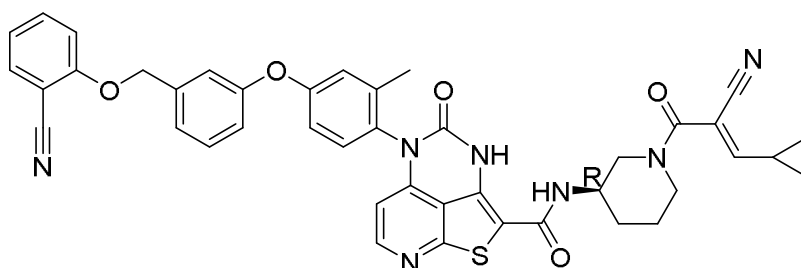
Exemplo 860: (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002677] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

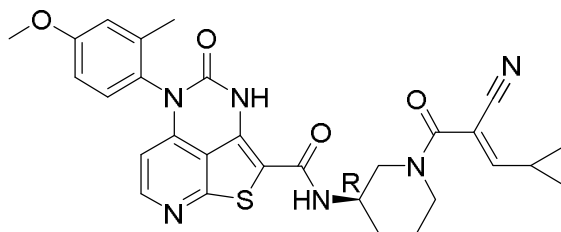
Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pt/C e THF no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z encontrada, 486,1⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,58 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 7,27 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 5H), 5,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 2H).

Exemplo 861: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



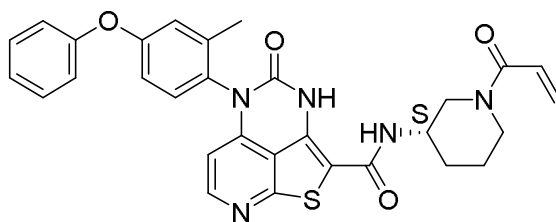
[002678] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (R)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 78) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para C₄₂H₃₅N₇O₅S, 749,9; m/z encontrada, 750,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,24-8,09 (br, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 5,88-5,73 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,90-3,76 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,71-1,35 (m, 3H), 1,14-1,07 (m, 2H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,88-0,75 (m, 2H).

Exemplo 862: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002679] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 878, etapas A-B, usando (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de 3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila na etapa A. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{28}N_6O_4S$, 556,6; m/z encontrada, 557,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,28 (s, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 8,13-8,03 (m, 1H), 7,30-7,17 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,65-6,47 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 4,39-4,07 (br, 1H), 3,87-3,65 (m, 5H), 3,07-2,76 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 1H).

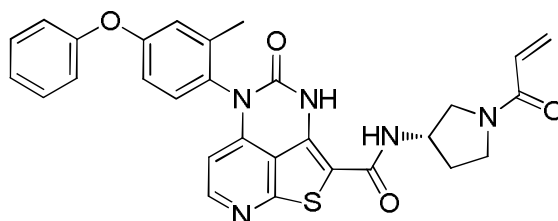
Exemplo 863: (S)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002680] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Método 1, etapa I, e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) no lugar de N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$,

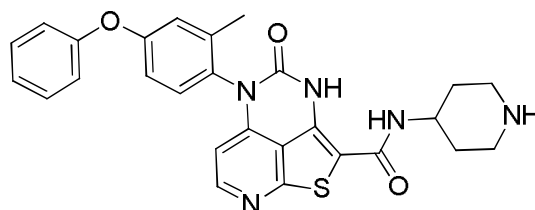
553,6; m/z encontrada, 554,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,92 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,71 (br, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 5,55 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,34-4,17 (m, 1H), 4,05-3,71 (m, 3H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H).

Exemplo 864: (S)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



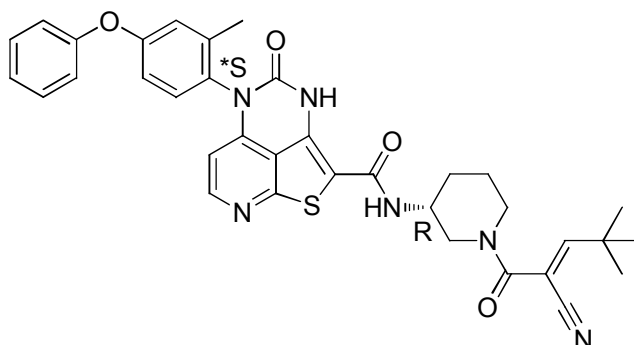
[002681] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, usando (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 539,6; m/z encontrada, 540,5+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,32-8,24 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,62-6,48 (m, 1H), 6,21-6,11 (m, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,70-5,61 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,56-3,39 (m, 2H), 2,26-2,08 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H).

Exemplo 865: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002682] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,78-8,68 (br, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,24-7,00 (m, 6H), 6,96-6,88 (m, 1H), 5,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H).

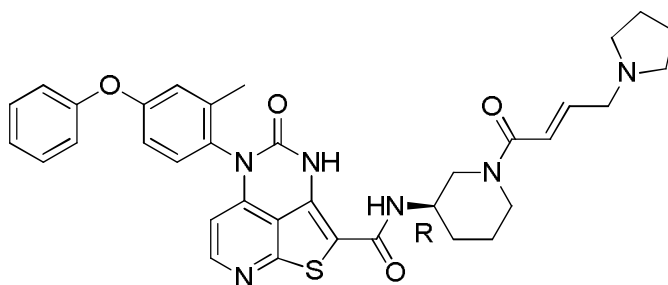
Exemplo 866: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002683] O composto do título foi preparado como no Exemplo 75, usando (R)-5-($^*S$)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 98) e ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetil-pent-2-enoico ou (E)-2-ciano-4,4-dimetil-pent-2-enoico (Intermediário 44) no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) e ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$, 634,7; m/z encontrada, 635,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 4,46-3,80 (m, 3H), 3,50-2,84

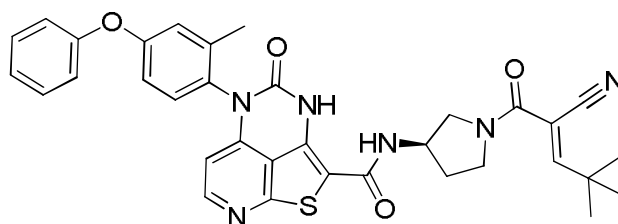
(m, 2H), 2,17-1,99 (m, 4H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,26 (s, 9H).

Exemplo 867: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



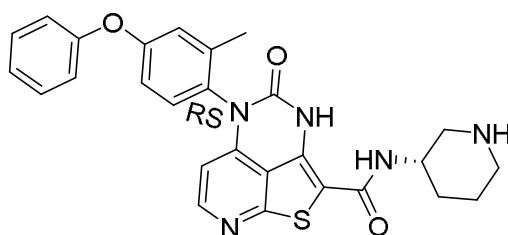
[002684] A uma solução de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) (500 mg, 1,00 mmol) e ácido (E)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoico (776 mg, 2,00 mmols) em DMF anidro (5,0 mL) foram adicionados HATU (760 mg, 2,00 mmols) e DIPEA (390 mg, 3,00 mmols) e foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (78 mg, 12%) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₆N₆O₄S, 636,8; m/z encontrada, 637,3⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38-8,29 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 2H), 6,53-6,43 (m, 1H), 6,03-5,95 (m, 1H), 4,15-3,33 (m, 5H), 3,33-3,25 (m, 2H), 2,70-2,47 (m, 4H), 2,14-2,10 (m, 3H), 2,09-1,82 (m, 4H), 1,81-1,76 (m, 4H).

Exemplo 868: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



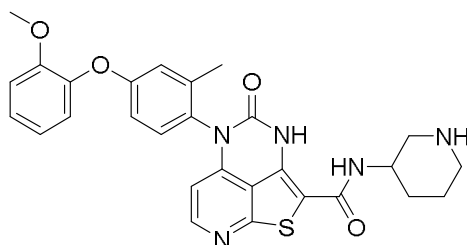
[002685] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 104, e usando ácido (*E*)-2-ciano-4,4-dimetil-pent-2-enoico (Intermediário 44) no lugar do ácido 3-metilsulfonilpropanoico para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{32}N_6O_4S$, 620,7; m/z encontrada, 621,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,31-10,21 (m, 1H), 8,41-8,31 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,60-4,41 (m, 1H), 3,90-3,42 (m, 4H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,27-1,21 (m, 9H).

Exemplo 27: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



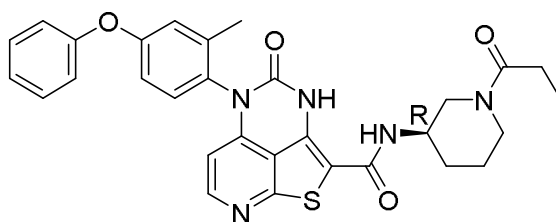
[002686] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,2; m/z encontrada, 500,0+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,60 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 3,95-3,87 (br, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H).

Exemplo 870: 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



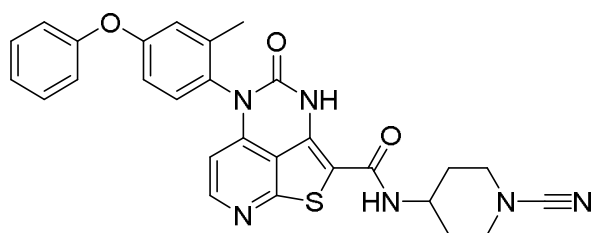
[002687] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H, no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 67) no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27), usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila para produzir o produto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; m/z encontrada, 530,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,23-8,10 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,78-6,66 (m, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H).

Exemplo 871: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



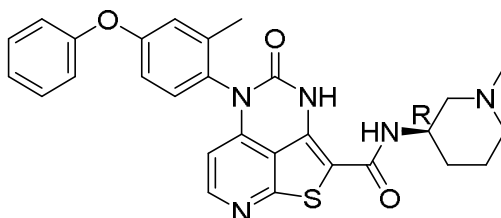
[002688] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando ácido propiônico no lugar do ácido 3-hidroxipropiônico para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,7; m/z encontrada, 556,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,90 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,21-3,97 (m, 1H), 3,92-3,58 (m, 2H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,78-1,55 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,01-0,91 (m, 3H).

Exemplo 872: N-(1-Cianopiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



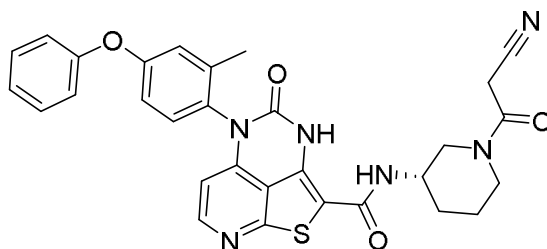
[002689] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 865) no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,15 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 5,99-5,95 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H).

Exemplo 873: (R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



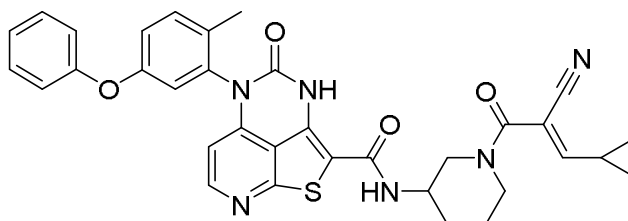
[002690] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 930, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 2H).

Exemplo 28: (R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002691] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 181, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860). MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}N_6O_4S$, 566,2; m/z encontrada, 567,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,16-9,09 (m, 1H), 8,97-8,91 (m, 1H), 7,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,29-4,13 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,97-3,59 (m, 3H), 3,14 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H).

Exemplo 875: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

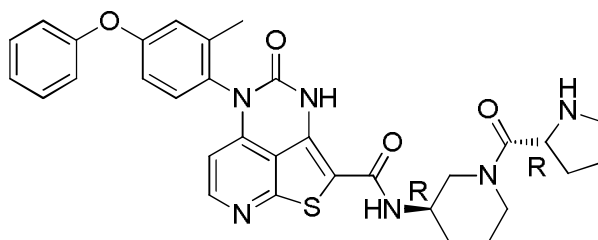


[002692] Etapa A: 5-(2-Metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, e usando ácido 5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 64) no lugar do ácido 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27).

[002693] Etapa B: 5-(2-Metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando 5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-

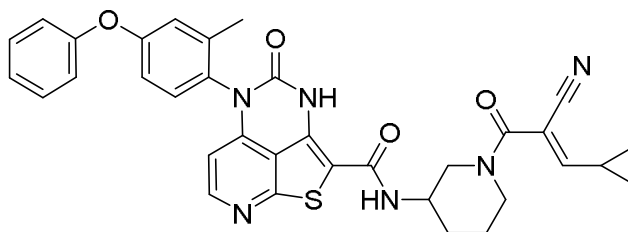
1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889). MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; m/z encontrada, 619,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,04-7,97 (m, 3H), 6,58-6,46 (m, 1H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,26-4,08 (m, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,25-2,99 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 1H).

Exemplo 876: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



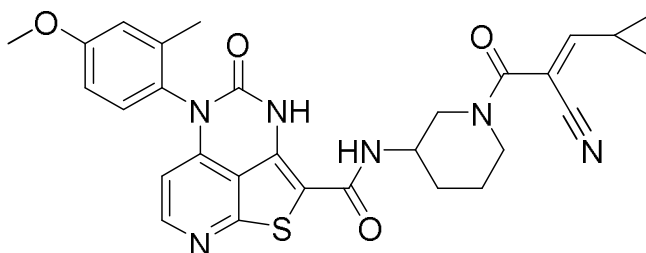
[002694] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75, e usando ácido (R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico no lugar de ácido 3-hidroxipropanoico para produzir 2-((R)-3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carbonil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila. Esse produto foi, então, submetido a condições análogas àquelas no Método 1, etapa H, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{32}N_6O_4S$, 596,7; m/z encontrada, 597,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,37-8,28 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 4,69-4,35 (m, 2H), 4,04-3,71 (m, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 1H), 2,99-2,75 (m, 1H), 2,59-2,37 (m, 1H), 2,15-1,59 (m, 10H).

Exemplo 877: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002695] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao 75, e usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) e ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17) no lugar de (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860). MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; m/z encontrada, 619,2+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,32 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,54-6,46 (m, 1H), 6,00 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 2H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 1H).

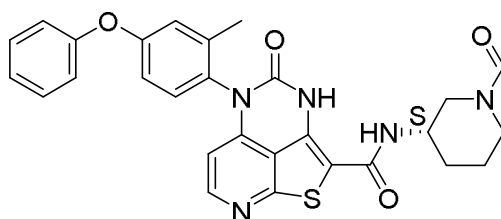
Exemplo 878: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002696] Etapa A: 5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 66). O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, e usando ácido 5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 55) e *terc*-butil-3-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila,.

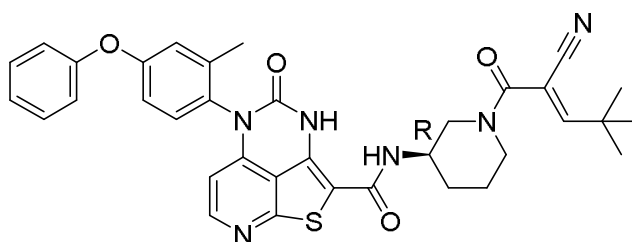
[002697] Etapa B: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando 5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 66) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 5,91 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,17-1,06 (m, 2H), 0,98-0,86 (m, 1H), 0,84-0,72 (m, 1H).

Exemplo 879: (S)-N-(1-Formilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002698] O composto do título foi preparado usando as etapas A-B no Exemplo 897, usando (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de 3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila na etapa A, usando ácido fórmico no lugar do ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico na etapa B. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z encontrada, 528,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD_3OD): δ 8,32-8,28 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 3H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 1H).

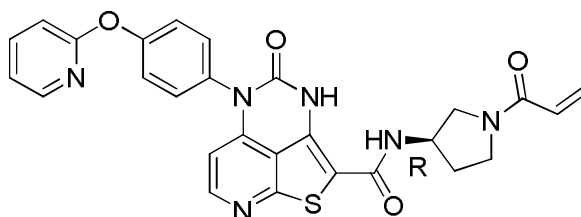
Exemplo 880: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002699] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 921, usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 865) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$, 634,8; m/z encontrada, 635,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 5,97-5,92 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 3H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,96-1,87 (m,

1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 9H).

Exemplo 881: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



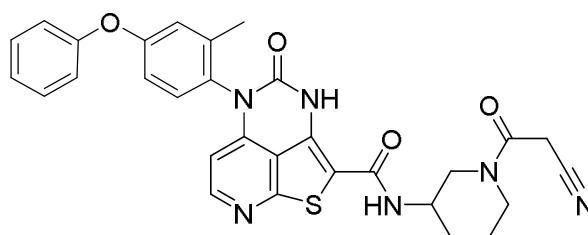
[002700] Etapa A:3-Amino-4-((4-(piridin-2-ilóxi)fenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila. A uma solução de 4-(piridin-2-ilóxi)anilina 3,00 g, 16,1 mmols) e 2-cloro-4-iodopiridina-3-carbonitrila (5,539 g, 20,94 mmols) em dioxano (30 mL) foram adicionados DPEPhos (1,735 g, 3,221 mmols), Pd(OAc)₂ (0,362 g, 1,61 mmol) e Cs₂CO₃ (10,498 g, 32,222 mmols) sob uma atmosfera de N₂ e foi agitada a 100°C por 4 h. Após 4 h, 2-mercaptoacetato de metila (2,565 g, 24,17 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada a 100°C de um dia para o outro. A reação foi filtrada para remover o sólido e foi concentrada até a secura. MeOH foi adicionado ao resíduo com agitação e o precipitado que se formou foi filtrado. O precipitado foi adicionado a EtOAc, agitado, filtrado e seco sob vácuo para produzir o composto do título (2,7 g, 43% de rendimento) como um sólido cinza.

[002701] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas E-I no Exemplo 1, e usando 3-amino-4-((4-(piridin-2-ilóxi)fenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila no lugar de 3-amino-4-(2-metil-4-fenoxianilino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila na

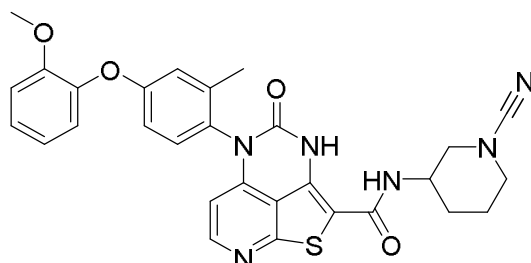
etapa E, e usando 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{22}N_6O_4S$, 526,6; m/z encontrada, 527,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,22 (s, 1H), 8,53-8,37 (m, 1H), 8,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 7,97-7,86 (m, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,66-6,53 (m, 1H), 6,19-6,11 (m, 1H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,72-5,62 (m, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 3,92-3,38 (m, 4H), 2,26-1,93 (m, 2H).

Exemplo 882: N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



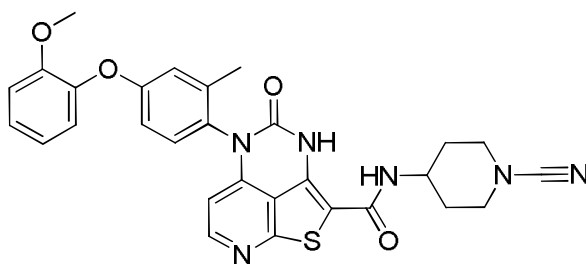
[002702] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 181, usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) no lugar de (*R*)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}N_6O_4S$, 566,6; m/z encontrada, 567,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 5,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,33-4,02 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,85-3,76 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H).

Exemplo 883: N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



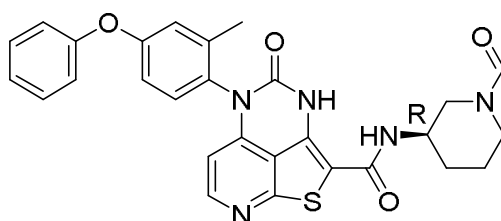
[002703] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 870) no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,15-7,04 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,94 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H).

Exemplo 884: N-(1-Cianopiperidin-4-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



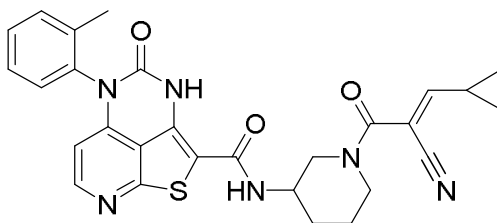
[002704] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 917) no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{26}N_6O_4S$, 554,6; m/z encontrada, 555,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,12 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 5,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Exemplo 885: (R)-N-(1-Formilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002705] O composto do título foi preparado por tratamento da (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) com ácido fórmico e deixando a mistura agitar à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi purificada por ISCO (MeOH/H₂O). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_5O_4S$, 527,6; m/z encontrada, 528,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD₃OD) (δ 8,27-8,21 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 6,93-6,86 (m, 1H), 5,94-5,88 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 1H).

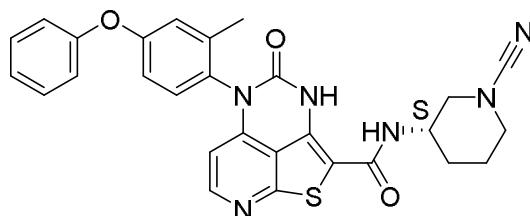
Exemplo 886: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002706] Etapa A: 4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 61). O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 54) e *tert*-butil-3-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila.

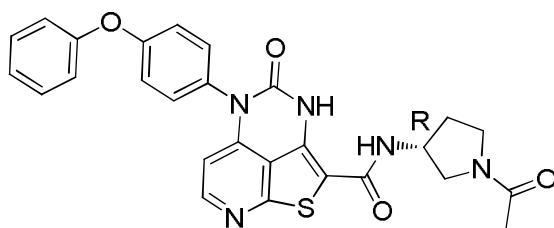
[002707] Etapa B: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando 4-oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 61) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₃S, 526,6; m/z encontrada, 527,4 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,27 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,57-7,23 (m, 4H), 6,57-6,41 (m, 1H), 5,86 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,19-1,05 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 1H), 0,86-0,73 (m, 1H).

Exemplo 887: (S)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002708] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 890, e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de DMSO- d_6 e CD_3OD) (δ 8,34-8,30 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,01-5,96 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H).

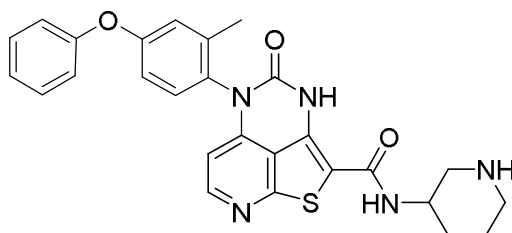
Exemplo 888: (R)-N-(1-Acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002709] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-

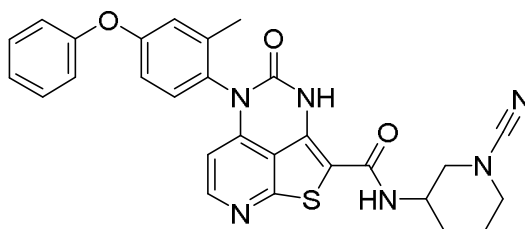
(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 911) no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, e usando cloreto de acetila no lugar de cloreto de prop-2-enoíla. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₃N₅O₄S, 513,6; *m/z* encontrada, 514,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,11 (s, 1H), 8,41-8,15 (m, 2H), 7,52-7,34 (m, 4H), 7,25-7,01 (m, 5H), 6,05 (dd, *J* = 5,4, 1,9 Hz, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 2H), 2,23-1,96 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H).

Exemplo 889: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



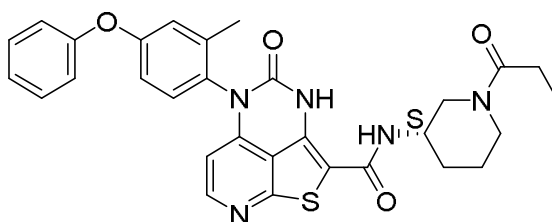
[002710] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H, no Exemplo 1, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido 2,2,2-trifluoroacético no lugar de solução aquosa de HCl na etapa H foi isolado como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; *m/z* encontrada, 500,1+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,27-8,15 (br, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,96-5,88 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H).

Exemplo 890: N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002711] À mistura de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889), DIEA em DCM foi adicionado brometo ciânico a 0°C, e em seguida, ela foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada e purificada por ISCO, eluindo com DCM/MeOH para produzir o produto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{24}N_6O_3S$, 524,6; m/z encontrada, 525,2+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,26 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,96 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H).

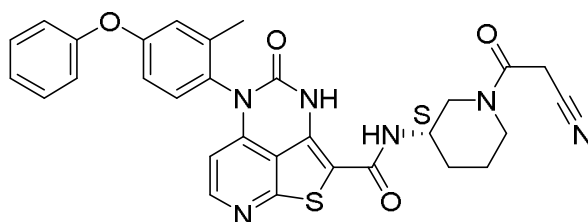
Exemplo 891: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002712] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75 e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-

(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) e ácido propiônico no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) e ácido 3-hidroxi-propanoico para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,7; m/z encontrada, 556,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,18 (br, 1H), 8,43-8,33 (m, 1H), 8,21-8,15 (br, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,82-5,76 (br, 1H), 4,36-4,04 (m, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,77-2,55 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,79-1,53 (m, 2H), 1,47-1,30 (m, 1H), 1,04-0,90 (m, 3H).

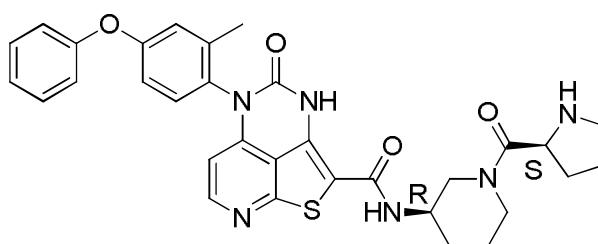
Exemplo 892: (S)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002713] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75 e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) e ácido 2-cianoacético no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) e ácido 3-hidroxi-propanoico para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}N_6O_4S$, 566,6; m/z encontrada, 567,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,78-8,69 (m, 1H), 8,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,70-5,66 (m, 1H), 4,22-4,07 (m, 1H), 4,05 - 3,98 (m,

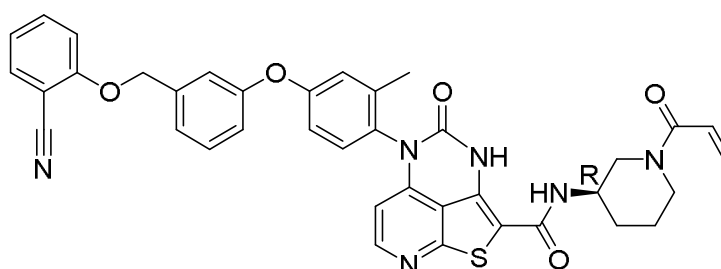
1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,66-3,41 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H).

Exemplo 893: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002714] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75 e usando ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico no lugar do ácido 3-hidroxipropanoico para produzir um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₂H₃₂N₆O₄S, 596,7; m/z encontrada, 597,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,08-6,02 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,51-4,26 (m, 1H), 4,09-3,76 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,22-3,06 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,58-1,47 (m, 11H).

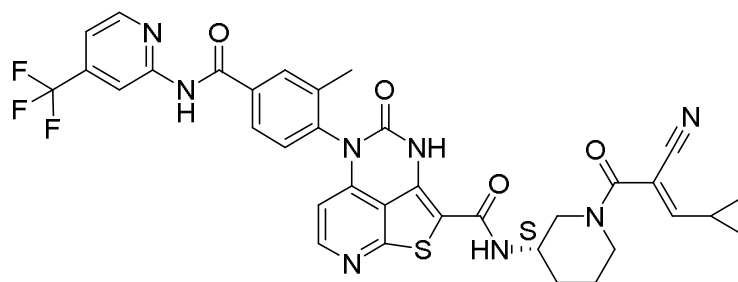
Exemplo 894: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002715] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

Método 1, etapas G-I, no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 75) e (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{38}H_{32}N_6O_5S$, 684,8; m/z encontrada, 685,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,30 (br, 1H), 8,49-8,13 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,82-6,67 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,95-5,86 (m, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,45-4,11 (m, 1H), 4,05-3,87 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 1H), 2,82-2,61 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 1H).

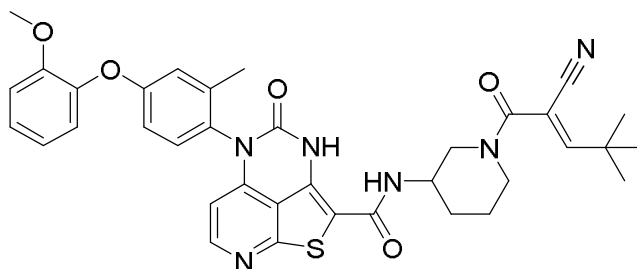
Exemplo 895: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002716] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 835, etapas A-B, usando (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar de (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{29}F_3N_8O_4S$, 714,7; m/z encontrada, 715,4+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 11,35 (s, 1H), 10,98-10,02 (br, 1H), 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,25-8,07 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65-7,39 (m, 2H), 6,62-6,52 (m, 1H), 5,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,40-3,97 (m, 1H), 3,95-

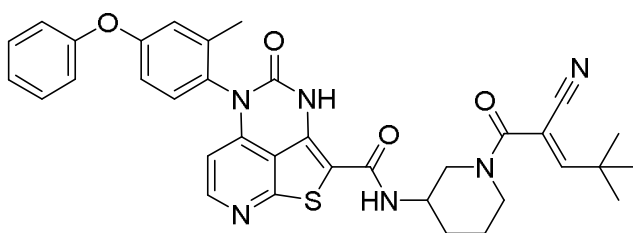
3,70 (m, 2H), 3,17-2,72 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,73 (m, 3H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,55-1,32 (m, 1H), 1,22-1,09 (m, 2H), 1,01-0,70 (m, 2H).

Exemplo 896: (E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



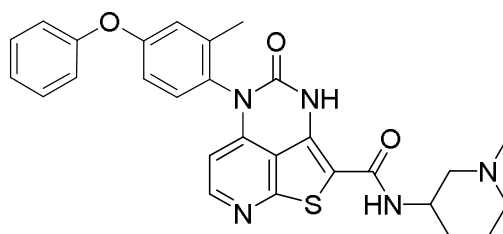
[002717] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 398, etapa C, usando 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 870) no lugar de 3-(5-(**R*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₆H₃₆N₆O₅S, 664,8; m/z encontrada, 665,2+. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) δ 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 2H), 5,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,92-3,80 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 9H).

Exemplo 897: (E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



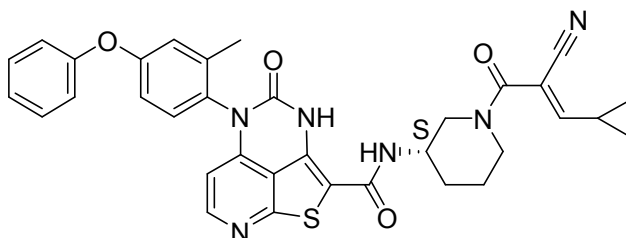
[002718] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 398, etapa D, usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) no lugar de (R)-5-(^{*}R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 300) um sólido cinza escuro. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₄S, 634,8; m/z encontrada, 635,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,34 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,98 (d, J=5,4 Hz, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 9H).

Exemplo 898: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



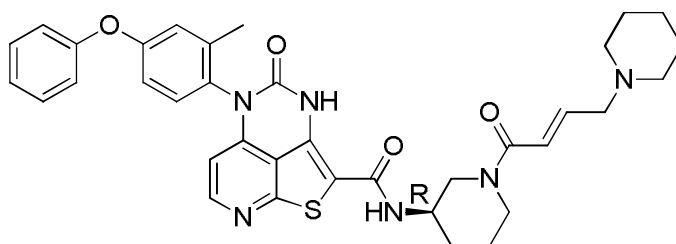
[002719] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G, no Exemplo 1, usando 1-metilpiperidin-3-amina no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₃S, 513,6; m/z encontrada, 514,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) (δ 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,71-2,68 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H).

Exemplo 899: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



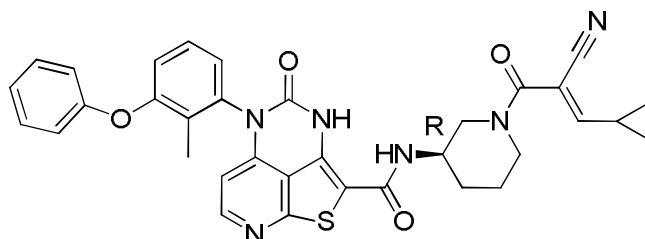
[002720] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido cinza escuro. MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; m/z encontrada, 619,2+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,95-0,87 (m, 1H), 0,82-0,73 (m, 1H).

[002721] Exemplo 900: (R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



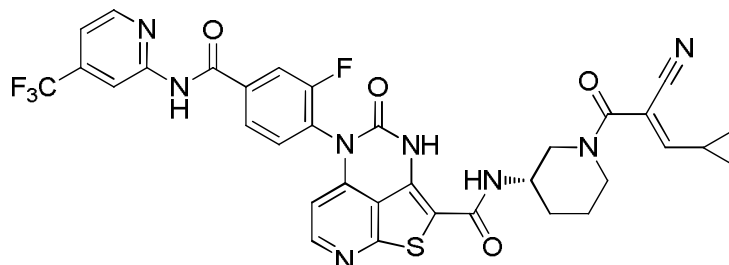
[002722] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 75 e usando ácido (*E*)-4-(piperidin-1-il)but-2-enoico no lugar de 3-hidroxiopropanoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{36}H_{38}N_6O_4S$, 650,8; *m/z* encontrada, 651,3+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,24 (br, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,25-8,09 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,97-6,77 (m, 1H), 6,75-6,61 (m, 1H), 6,03-5,97 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,89-3,67 (m, 3H), 3,27-2,61 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,86-1,56 (m, 7H), 1,51-1,35 (m, 2H).

Exemplo 901: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



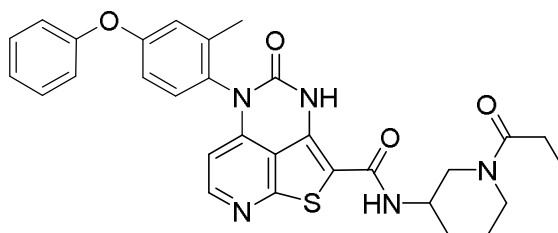
[002723] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; *m/z* encontrada, 619,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,19 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,15-7,02 (m, 2H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,59-6,53 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,14-3,77 (m, 3H), 3,09-2,75 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,93-1,62 (m, 4H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 2H). Exemplo 902: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-

(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002724] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 836, etapas A-B, usando (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar de (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₂₆F₄N₈O₄S, 718,7; m/z encontrada, 719,3+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 11,50 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22-8,11 (m, 2H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 4,19-3,74 (m, 3H), 3,10-2,77 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 3H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,54-1,38 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 1H), 0,87-0,71 (m, 1H).

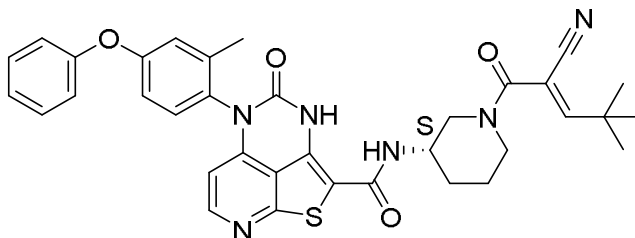
Exemplo 903: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002725] O composto do título foi preparado usando condições análo-

gas ao Exemplo 75 e usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) e ácido propiônico no lugar de (R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 869) e do ácido 3-hidroxipropanoico. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,7; m/z encontrada, 556,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,46-4,25 (m, 1H), 4,04-3,76 (m, 2H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

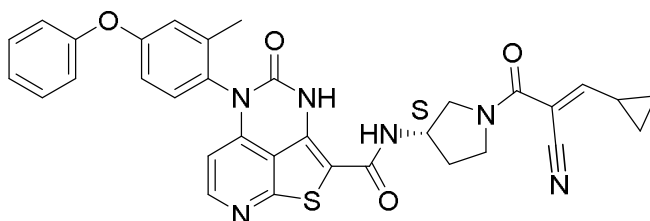
Exemplo 904: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002726] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 921, e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 865). MS (ESI): massa calculada para $C_{35}H_{34}N_6O_4S$, 634,8; m/z encontrada, 635,3+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de $DMSO-d_6$ e CD_3OD) (δ 8,30-8,26 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 5,97-5,92 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 3H), 3,13-3,07 (m, 2H),

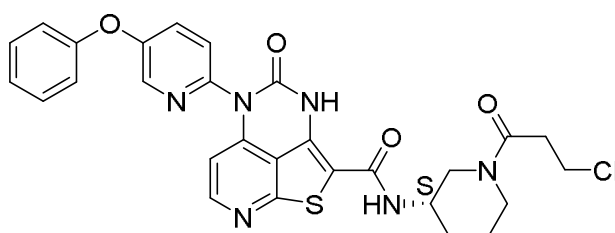
2,05-2,03 (m, 3H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 9H).

Exemplo 905: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



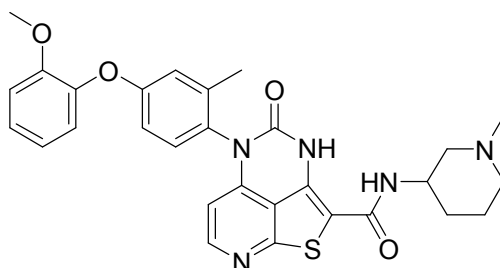
[002727] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 71) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,2+. RMN ^1H (400 MHz, uma mistura de CD_3OD e $DMSO-d_6$) (δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 5,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,85-3,77 (br, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,22-1,16 (m, 2H), 0,93-0,87 (m, 2H).

Exemplo 906: (R)-N-(1-(3-Cloropropanóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002728] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 60) e (S)-1-(3-aminopiperidin-1-il)-3-cloropropan-1-ona no lugar de ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅ClN₆O₄S, 577,1; m/z encontrada, 577,3⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,29-10,17 (m, 1H), 8,43-8,29 (m, 2H), 8,13-8,00 (m, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 3H), 6,23-6,16 (m, 1H), 4,47-4,15 (m, 1H), 3,93-3,68 (m, 4H), 3,04-2,77 (m, 3H), 2,69-2,52 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 1H).

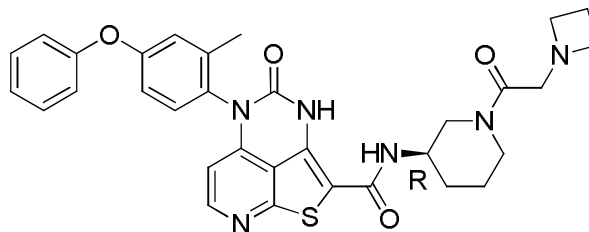
Exemplo 907: 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002729] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G, no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 67) e 1-metilpiperidin-3-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila para produzir o produto do título como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₄S, 543,6; m/z encontrada, 544,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 5,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H),

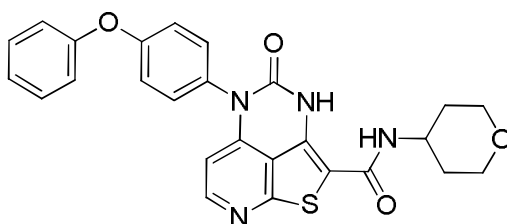
3,75 (s, 3H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,13-1,97 (m, 5H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 1H).

Exemplo 908: (R)-N-(1-(2-(Azetidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida,.



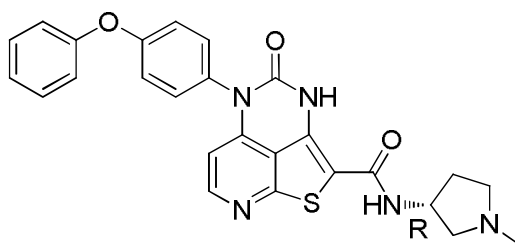
[002730] A uma solução de (R)-N-(1-(2-cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 396) (150 mg, 0,26 mmol) em DCM foi adicionada trimetilamina. Azetidina (38 mg, 0,66 mmol) em DCM foi adicionada por gotejamento e foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash, e em seguida por CCF preparativa (DCM/MeOH; 20/1) para produzir o composto do título (10 mg, 6%) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{32}N_6O_4S$, 596,7; m/z encontrada, 597,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,36-8,17 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,99-5,89 (m, 1H), 4,39-4,22 (m, 2H), 4,04-3,77 (m, 5H), 3,70-3,44 (m, 2H), 3,06-2,62 (m, 2H), 2,39-2,21 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,55-1,40 (m, 1H).

Exemplo 909: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002731] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₄O₄S, 486,6; *m/z* encontrada, 487,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,37-8,09 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,26-7,02 (m, 5H), 6,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,05-3,94 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,09-2,93 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 2H).

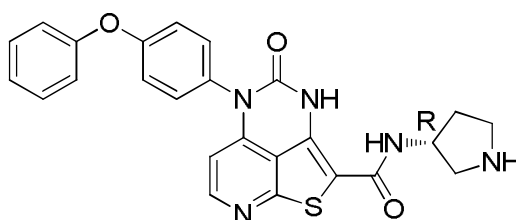
Exemplo 910: (R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002732] A um frasco de micro-ondas seco em estufa contendo uma barra de agitação sob Ar foram adicionados (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 911) (117 mg, 0,249 mmol), cianoboro-hidreto de sódio (34 mg, 0,54 mmol) e MeOH (3 mL). O frasco foi resfriado até 0°C em um banho de gelo e, em seguida, HCHO aquoso (0,0174 mL, 471,45 mmol) foi adicionado por uma seringa através de uma tampa de septo. A reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e foi agitada por mais 30 min. A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o com-

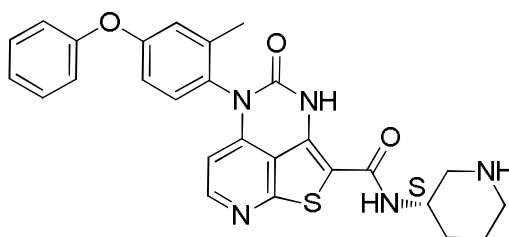
posto do título (32,5 mg, 27,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z encontrada, 486,2+. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,43 - 8,23 (m, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,02 (m, 5H), 6,23 - 6,09 (m, 2H), 4,72 - 4,56 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 1,87 - 1,72 (m, 1H).

Exemplo 911: (R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

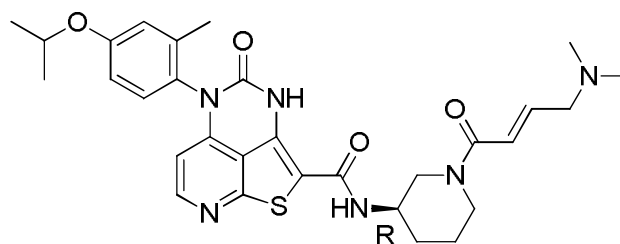


[002733] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 4-fluoronitrobenzeno no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A, e usando Pt/C e THF no lugar de Fe, EtOH/ H_2O , e NH_4Cl na etapa B, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{21}N_5O_3S$, 471,5; m/z encontrada, 472,2+. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,78 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 5H), 5,96 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 2H), 3,21-3,06 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H).

Exemplo 912: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



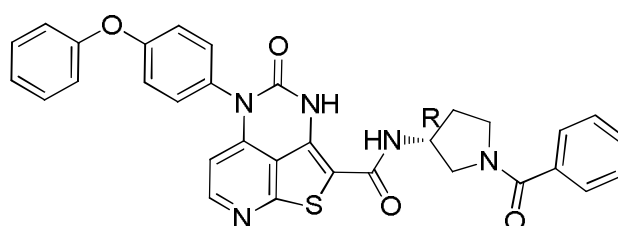
[002734] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H, no Exemplo 1, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G e usando ácido 2,2,2-trifluoroacético no lugar de solução aquosa de HCl na etapa H, como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,59 (s, 1H), 8,10-8,04 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,70-5,64 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 2H). Exemplo 913: (R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002735] Os compostos do título foram preparados usando (R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 70) (200 mg, 0,43 mmol) e ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoico (208 mg, 0,644 mmol) em DMF anidro (5 mL), foram adicionados HATU (245 mg, 0,644 mmol) e DIPEA (112 mg, 0,859 mmol) e isso foi agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (171 mg, 69,0% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{36}N_6O_4S$, 576,7; m/z encontrada, 577,3⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,34-8,28 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,98-6,95

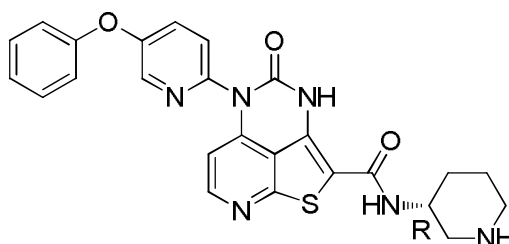
(m, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,75-6,62 (m, 1H), 6,06-6,00 (m, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,54-4,26 (m, 1H), 4,22-3,87 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 6H), 2,12-2,01 (m, 4H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 6H).

Exemplo 914: (R)-N-(1-Benzoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002736] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 911) e cloreto de benzoíla no lugar de cloreto de prop-2-enoíla. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{25}N_5O_4S$, 575,6; m/z encontrada, 576,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,19 (s, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 7,52-7,38 (m, 9H), 7,29-7,00 (m, 5H), 6,05 (s, 1H), 4,57-4,34 (m, 1H), 3,88-3,63 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H), 2,26-1,93 (m, 2H).

Exemplo 915: (R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



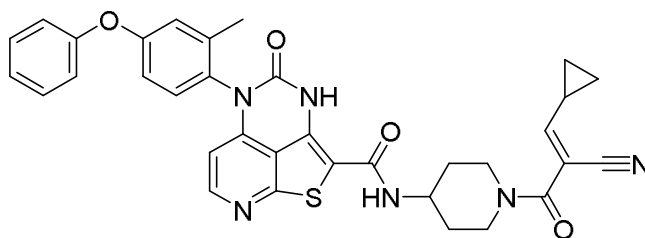
[002737] Etapa A: 3-(4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-

tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco Biotage de 2 a 5 mL de micro-ondas contendo uma barra de agitação foram adicionados 5-fenoxipiridin-2-amina (137 mg, 0,736 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (191,9 mg, 0,726 mmol), Pd(OAc)₂ (3,3 mg, 0,0147 mmol), DPEPhos (12,6 mg, 0,0234 mmol) e Cs₂CO₃ (349 mg, 1,07 mmol). O frasco foi vedado, dioxano (1,45 mL) foi adicionado, evacuado e esguichado com argônio (4x) e agitado a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com 3-(2-mercaptoacetamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (Intermediário 22) (1,5 mL, 0,49 M, 0,74 mmol) com uma seringa, evacuada e esguichada com argônio (4x) e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (477 mg, 2,94 mmol) em uma porção sob ar, novamente vedada e esguichada com argônio (4x), e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL), lavada com ácido cítrico 0,5 M em salmoura (2 × 8 mL), e K₂CO₃ 2 M (1 × 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em ~5 mL DCM e purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (120,7 mg, 28,35% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₅S, 586,67; m/z encontrada, 587,3+.

[002738] Etapla B:(R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (120,7 mg, 0,206 mmol) em dioxano (1 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 2,60 mL, 10,3 mmol) em uma porção à temperatura ambiente, e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi, em seguida, concentrada até a secura e foi purificada (19,1 mg de sal di-HCl) por HPLC C18 (coluna Phenomenex Kinetex 30 × 100 mm,

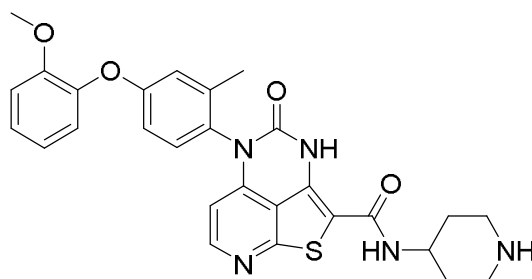
5 µm; fase Móvel A: H₂O (0,1%TFA); B: acetonitrila (TFA 0,1%), gradiente: B em A de 10% a 90%) para produzir o composto do título como um pó bege amarelo (19,7 mg, 13,4% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; m/z encontrada, 487,2+. RMN ¹H (400 MHz, MeOH) δ 8,39 (d, J=2,53 Hz, 1H), 8,37 (d, J=5,56 Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,28 (d, J=6,06 Hz, 1H), 4,19-4,33 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,36 (br d, J=12,63 Hz, 1H), 2,89-3,02 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 1,67-1,91 (m, 2H).

Exemplo 916: (E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



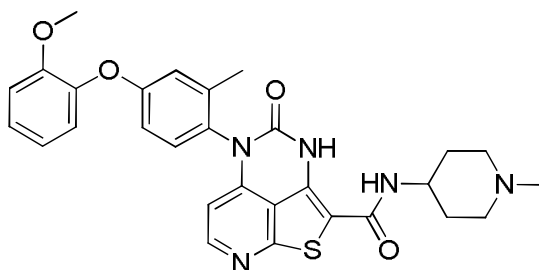
[002739] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 865) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀N₆O₄S, 618,7; m/z encontrada, 619,2+. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) δ 8,29 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 5,96 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,85 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 2H).

Exemplo 917: 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



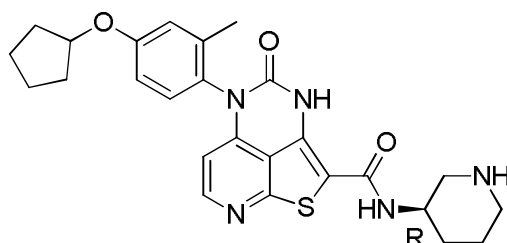
[002740] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H, no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 67) e 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila para produzir o produto do título como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₇N₅O₄S, 529,6; *m/z* encontrada, 530,2+. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) δ 8,11 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 4H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,76- 6,70 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 5H), 1,74-1,61 (m, 2H).

Exemplo 918: 5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



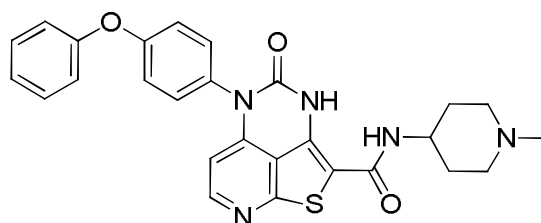
[002741] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G, no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 67) e 1-metilpiperidino-4-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₉N₅O₄S, 543,6; m/z encontrada, 544,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,26 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,14-8,05 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H).

Exemplo 919: (R)-5-(4-(Ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



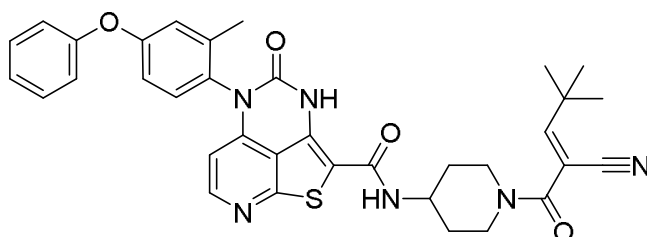
[002742] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H, e usando 4-(ciclopentilóxi)-2-metilanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₉N₅O₃S, 491,6; m/z encontrada, 492,2⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33-8,26 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,91-6,79 (m, 2H), 6,64-6,47 (m, 1H), 5,99-5,93 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,13-2,09 (m, 3H), 1,94-1,77 (m, 9H), 1,68-1,58 (m, 3H).

Exemplo 920: N-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

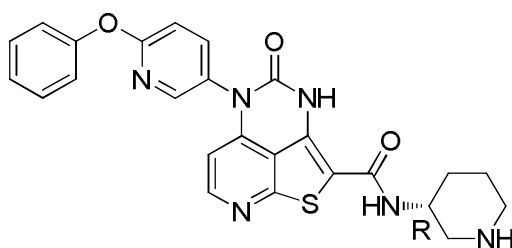


[002743] O composto do título foi preparado por tratamento com ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58, 160 mg, 0,40 mmol) em DCM (10 mL), cloreto de oxalila (100 mg, 0,80 mmol) e 1 gota de DMF, e em seguida, ele foi agitado a 40°C por 2 horas. Após a concentração sob vácuo até a secura, o resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL) e foi adicionada uma solução de 1-metilpiperidin-4-amina (90 mg, 0,80 mmol) em DCM (5 mL), a qual foi agitada à temperatura ambiente por 5 minutos. A mistura foi concentrada e purificada por ISCO usando MeOH/água como eluente para produzir o produto do título como um sólido amarelo (129 mg, 67% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{25}N_5O_3S$, 499,6; m/z encontrada, 500,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,24-8,20 (m, 3H), 7,50-7,31 (m, 4H), 7,19-7,09 (m, 5H), 5,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H).

Exemplo 921: (E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002744] A um frasco de fundo redondo foram adicionados 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 865) (100 mg, 0,18 mmol), ácido (E)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoico (Intermediário 44) (57 mg, 0,37 mmol), DIEA (40 mg, 0,27 mmol), HATU (91 mg, 0,24 mmol) e DMF (5 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi purificada por ISCO (MeOH/H₂O) para produzir o composto do título (20 mg, 18% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₄N₆O₄S, 634,8; m/z encontrada, 635,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, uma mistura de CD₃OD e DMSO-*d*₆) (δ 8,29 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 5,98 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 9H). Exemplo 922: (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

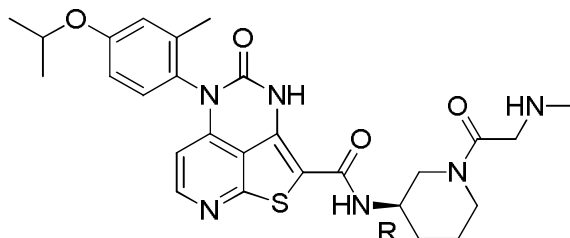


[002745] Etapa A:3-(4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas Biotage de 2 a 5 mL contendo uma barra de agitação foram adicionados 6-fenoxipiridin-3-amina (182,5 mg, 0,0,9800 mmol), 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (256,8 mg, 0,7260 mmol), Pd(OAc)₂ (4,7 mg, 0,021 mmol), DPEPhos (15,6 mg, 0,0290 mmol), e Cs₂CO₃ (446 mg, 1,37 mmol). O frasco foi vedado, dioxano (1,95 mL) foi adicionado, evacuado e esguichado com argônio (4x) e agitado a 150°C sob argônio por 30 min. A reação foi

resfriada até a temperatura ambiente, tratada com 3-(2-mercaptoacetamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (Intermediário 22) (2,0 mL, 0,49 M, 0,98 mmol) com uma seringa, evacuada e esguichada com argônio (4x) e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com CDI sólido (628 mg, 3,87 mmol) em uma porção sob ar, novamente vedada e esguichada com argônio (4x), e agitada a 150°C por 15 min. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL), lavada com ácido cítrico 0,5 M em salmoura (2 × 8 mL), e K₂CO₃ 2 M (1 × 5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em ~5 mL DCM e purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (328,5 mg, 57,66% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₃₀N₆O₅S, 586,67; m/z encontrada, 587,1⁺.

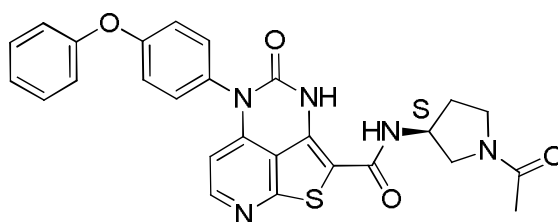
[002746] Etapa B: (R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (323,5 mg, 0,551 mmol) em dioxano (2,7 mL) foi tratada com HCl (3,97 M em dioxano, 6,90 mL, 27,4 mmols) em uma porção à temperatura ambiente, e foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi, em seguida, concentrada até a secura e foi purificada (24,7 mg de sal di-HCl) por HPLC C18 (coluna Phenomenex Kinetex 30 × 100 mm, 5 µm; fase Móvel A: H₂O (TFA 0,1%); B: acetonitrila (TFA 0,1%), gradiente: B em A de 10% a 90%) para produzir o composto do título como um pó amarelo claro (16,1 mg, 4,09% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₃S, 486,6; m/z encontrada, 487,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH) δ 8,38 (d, J=5,56 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86-7,96 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 3H), 6,29 (d, J=5,56 Hz, 1H), 4,19-4,34 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,36 (br d, J=13,14 Hz, 1H), 2,94 (q, J=11,12 Hz, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 1,67-1,92 (m, 2H).

Exemplo 923: (R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



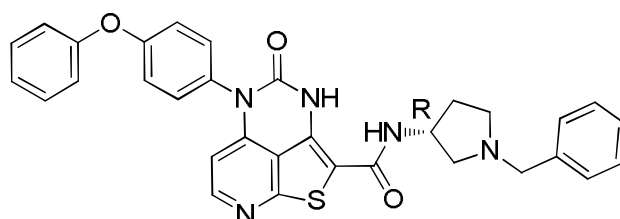
[002747] A uma solução de (R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 70) (200 mg, 0,43 mmol) e ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)acético (305 mg, 0,644 mmol) em DMF anidro (5 mL) foram adicionados HATU (245 mg, 0,644 mmol) e DIPEA (112 mg, 0,859 mmol) e foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação foi purificada por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (107 mg, 46,4% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{32}N_6O_4S$, 536,6; m/z encontrada, 537,2+. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,15-8,08 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 5,86-5,78 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,26-3,92 (m, 2H), 3,91-3,61 (m, 3H), 3,59-3,33 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 3H), 2,11-2,07 (m, 3H), 2,01-1,76 (m, 3H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 6H).

Exemplo 924: (S)-N-(1-Acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002748] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (S)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 934) e cloreto de acetila no lugar de cloreto de prop-2-enoíla. MS (ESI): massa calculada para $C_{27}H_{23}N_5O_4S$, 513,6; m/z encontrada, 514,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 10,09 (s, 1H), 8,34-8,28 (m, 2H), 7,53 – 7,32 (m, 4H), 7,24-7,00 (m, 5H), 6,12-5,96 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 2H), 2,21-1,95 (m, 2H), 1,91 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

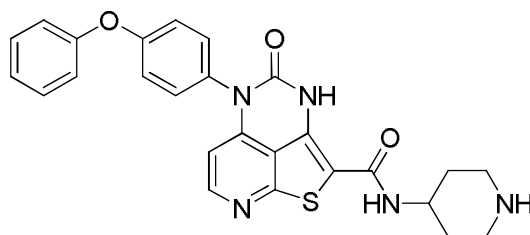
Exemplo 925: (R)-N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002749] (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 911) (150 mg, 0,318 mmol) foi dissolvida em DCM (30 mL), seguido pela adição de $NaBH(AcO)_3$ (101 mg, 0,477 mmol) e benzaldeído (51 mg, 0,477 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi lavada com solução saturada de Na_2CO_3 e concentrada, purificada por cromatografia em coluna flash eluindo com água (0,5% $HCOOH$)/MeOH para produzir o produto do título como um sólido branco (115 mg, 64% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{27}N_5O_3S$, 561,6; m/z encontrada, 561,8⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,4-7,402 (m, 4H), 7,30-7,27 (m, 4H), 7,26-7,06 (m, 6H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,83- 2,77 (m, 1H),

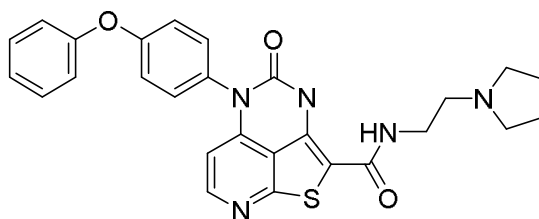
2,69-2,60 (m, 1H), 2,55-2,49 m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H).

Exemplo 926: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



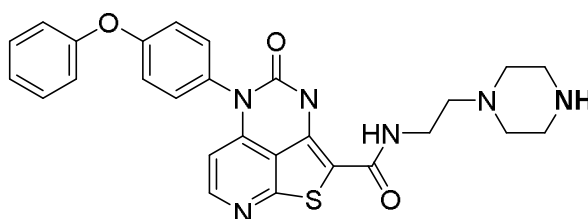
[002750] A uma solução de 4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Exemplo 627, 3,70 g, 6,32 mmols) em DCM (20 mL) foi adicionado TFA (106 mL) por gotejamento e foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (2,90 g, 94,5% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₃N₅O₃S, 485,6; m/z encontrada, 486,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,55-7,28 (m, 4H), 7,19-7,08 (m, 5H), 5,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H).

Exemplo 927: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



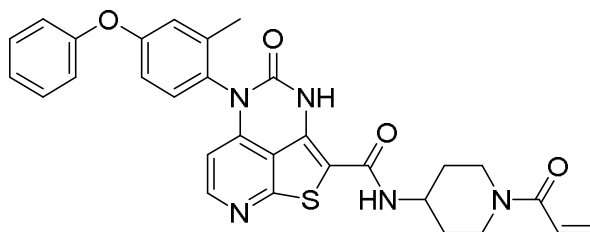
[002751] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₃S, 499,6; m/z encontrada, 499,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,20-7,08 (m, 5H), 6,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,67-2,61 (m, 4H), 1,74-1,68 (m, 4H).

Exemplo 928: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



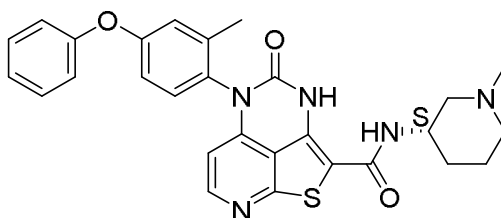
[002752] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e 4-(2-aminoetil)piperazino-1-carboxilato de terc-butila no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₆N₆O₃S, 514,6; m/z encontrada, 514,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,82 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21-7,04 (m, 5H), 5,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 4H), 3,03-2,96 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 4H).

Exemplo 929: N-(1-Aciloilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002753] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 865) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{27}N_5O_4S$, 553,6; m/z encontrada, 554,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22-8,16 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 6,08-6,03 (m, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 4,15-4,04 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H).

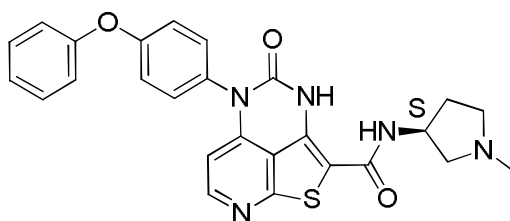
Exemplo 930: (S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002754] A uma solução de (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxa-

mida (Exemplo 912) (50 mg, 0,10 mmol) em MeOH foi adicionada solução aquosa de HCHO a 37% (50 mg, 0,50 mmol), seguido pela adição de triacetoxiboro-hidreto de sódio (42 mg, 0,20 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 5,0 horas, concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash eluindo com água (0,5% HCOOH)/MeOH para produzir o produto do título como um sólido branco (42 mg, 81,71% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{27}N_5O_3S$, 513,6; m/z encontrada, 514,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H).

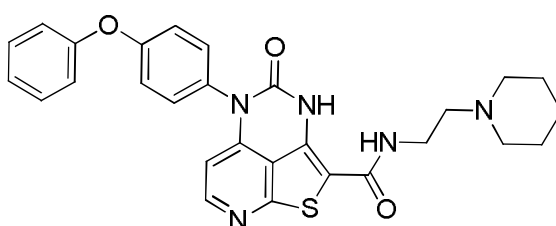
Exemplo 931: (S)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002755] A uma solução de (S)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 934) (150 mg, 0,32 mmol) em MeOH foi adicionada solução aquosa de HCHO a 37% (78 mg, 0,95 mmol), seguido pela adição de boro-hidreto de sódio (36 mg, 0,95 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash eluindo com água (0,5% HCOOH)/MeOH para produzir o produto do título como um sólido branco (147 mg, 95% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{23}N_5O_3S$, 485,6; m/z

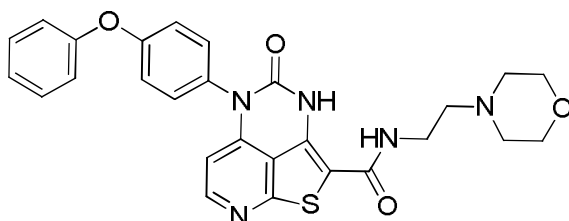
encontrada, 486,2+. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ 8,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,20-7,09 (m, 5H), 6,02 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H).

Exemplo 932: 4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



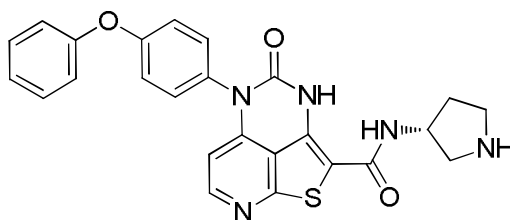
[002756] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e 2-(piperidin-1-il)etan-1-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$, 513,6; m/z encontrada, 513,8⁺. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ 8,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 4H), 7,21-7,07 (m, 5H), 6,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 4H), 1,54-1,46 (m, 4H), 1,39-1,34 (m, 2H).

Exemplo 933: N-(2-Morfolinoetil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



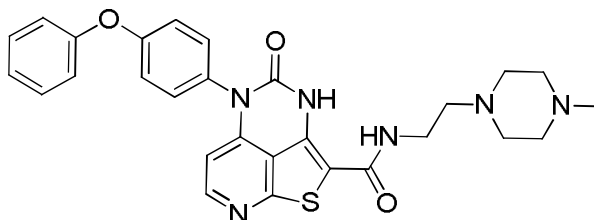
[002757] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e 2-morfolinoetan-1-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₅N₅O₄S, 515,6; m/z encontrada, 515,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,21-7,07 (m, 5H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,56-3,53 (m, 4H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 4H).

Exemplo 934: (S)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002758] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-H no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁N₅O₃S, 471,5; m/z encontrada, 472,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 8,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,50-7,27 (m, 4H), 7,19-7,09 (m, 5H), 5,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H).

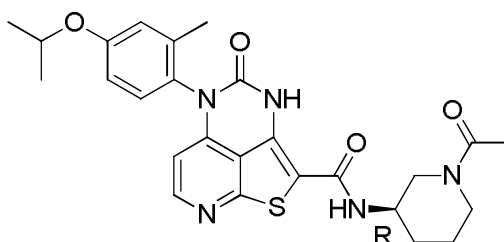
Exemplo 935: N-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002759] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G no Exemplo 1, usando ácido 4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 58) e 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-amina no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G para produzir um sólido branco.

[002760] MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{28}N_6O_3S$, 528,6; m/z encontrada, 528,8⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,27 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 4H), 7,29-7,03 (m, 5H), 6,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,38-3,29 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 2,45-2,40 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 2,40-2,30 (br, 4H), 2,16 (s, 3H).

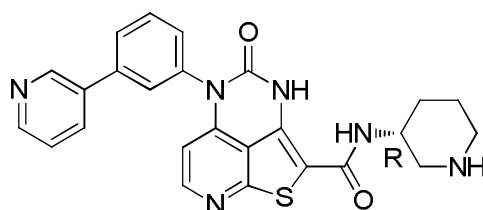
Exemplo 936: (R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002761] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao

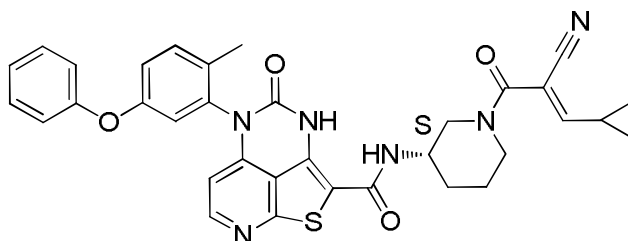
Método 1, etapa I no Exemplo 1, e usando (*R*)-5-(4-Isopropóxi-2-metil-fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 70), cloreto de acetila e DMF no lugar de *N*-((3*R*,5*R*)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, cloreto de prop-2-enoíla e DCM. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₉N₅O₄S, 507,6; m/z encontrada, 508,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,31-8,25 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,04-5,99 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,53-4,25 (m, 1H), 4,10-3,76 (m, 2H), 3,17-3,00 (m, 1H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 6H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,73-1,45 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 6H).

Exemplo 937: (*R*)-4-Oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



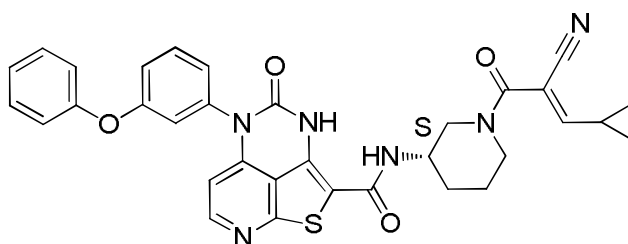
[002762] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 3-(piridin-3-il)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G para produzir o composto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂N₆O₂S, 470,5; m/z encontrada, 471,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,90-8,83 (m, 1H), 8,59-8,51 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21-8,11 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,57-7,46 (m, 2H), 6,22 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,15-1,99 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 2H).

Exemplo 938: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002763] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 877, e usando (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) no lugar de 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 889) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{34}H_{30}N_6O_4S$, 618,7; m/z encontrada, 619,4⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) (δ 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 3H), 6,56-6,44 (m, 1H), 6,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,25-3,91 (m, 3H), 3,25-2,94 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,22-1,13 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,91-0,76 (m, 1H).

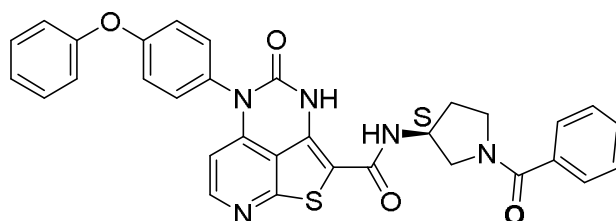
Exemplo 939: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;



[002764] O composto do título foi preparado usando (S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de 3-aminopiperidina-1-

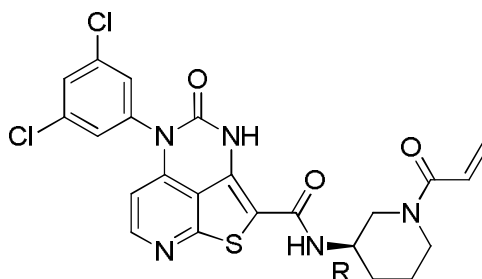
carboxilato de terc-butila no Exemplo 851 como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{33}H_{28}N_6O_4S$, 604,7; m/z encontrada, 605,4⁺. RMN¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,53 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,30-3,92 (m, 3H), 3,25-2,92 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,90-0,79 (m, 1H).

Exemplo 940: (S)-N-(1-Benzoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



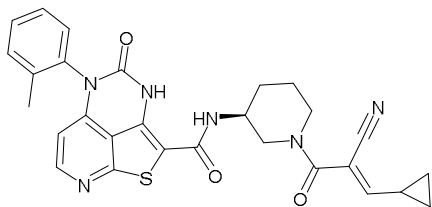
[002765] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (S)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 934) e cloreto de benzoíla. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{25}N_5O_4S$, 575,6; m/z encontrada, 576,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42- 8,20 (m, 2H), 7,60- 7,34 (m, 9H), 7,25-7,03 (m, 5H), 6,05 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56-4,34 (m, 1H), 3,83-3,63 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,25-1,87 (m, 2H).

Exemplo 941: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



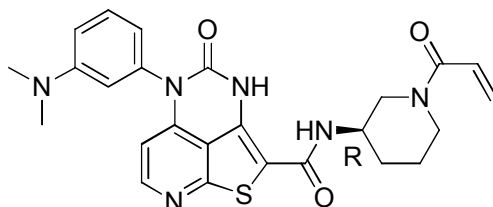
[002766] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 3,5-dicloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, para produzir o composto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₁₉Cl₂N₅O₃S, 516,4; *m/z* encontrada, 515,8⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,31 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,87-7,86 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,74-4,44 (m, 1H), 4,27-3,95 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,43 (brs, 1H).

Exemplo 942: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(*o*-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



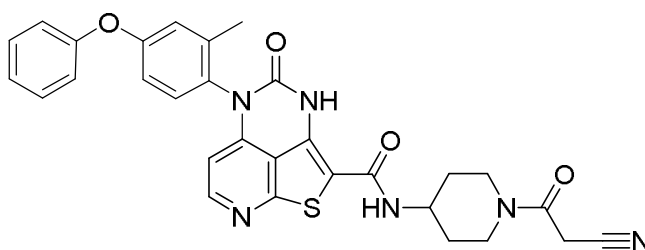
[002767] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 886, etapas A-B, usando *terc*-butil-3-(*S*)-aminopiperidina-1-carboxilato no lugar de *terc*-butil-3-aminopiperidina-1-carboxilato na etapa A. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₆N₆O₃S, 526,2; *m/z* encontrada, 527,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (m, 4H), 6,63-6,50 (m, 1H), 5,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,17-3,99 (m, 1H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,07-2,73 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 1H), 0,87-0,78 (m, 1H).

Exemplo 943: (R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-(dimetilamino)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002768] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando (R)-5-(3-(dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 943) e ácido acrílico. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{26}N_6O_3S$, 490,6; m/z encontrada, 491⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,13 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15-8,02 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,87-6,74 (m, 3H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 4,50-4,21 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,17-2,96 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,82-2,61 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,84-1,58 (m, 2H), 1,45 (brs, 1H).

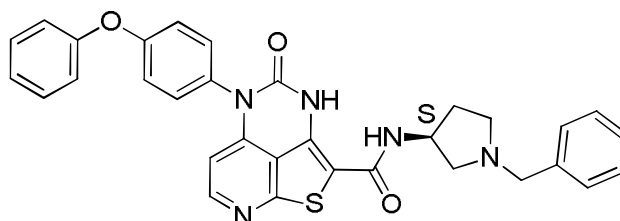
Exemplo 944: N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002769] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 181, e usando 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida

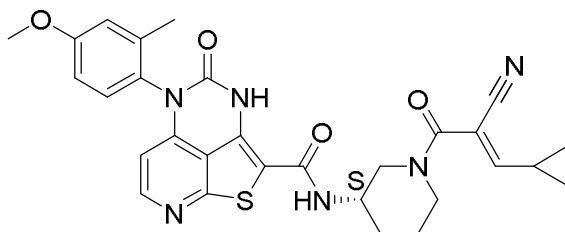
(Exemplo 865) no lugar de (R)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 860) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{26}N_6O_4S$, 566,6; m/z encontrada, 567,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 1H), 5,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H).

Exemplo 945: (S)-N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



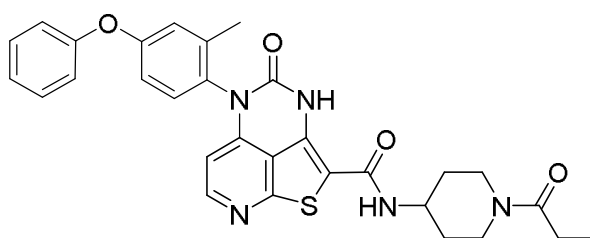
[002770] (S)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 934) foi dissolvida em DCM (30 mL), seguido pela adição de $NaBH(AcO)_3$ e benzaldeído. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente sob N_2 de um dia para o outro. A mistura foi lavada com solução de Na_2CO_3 saturada e concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash, eluindo com água ($HCOOH$, 0,5%)/MeOH para produzir o produto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{32}H_{27}N_5O_3S$, 561,7; m/z encontrada, 562,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,53-7,38 (m, 4H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,25-7,05 (m, 6H), 6,03 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47-4,26 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 1H).

Exemplo 946: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



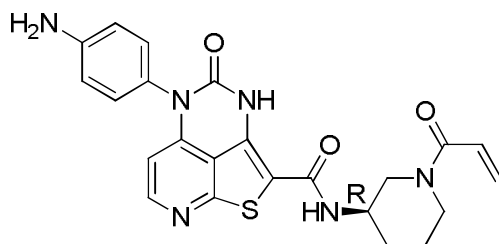
[002771] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa G-I no Exemplo 1, usando ácido 5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 55) e (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila no lugar do ácido 5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxílico (Intermediário 27) e (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G e usando ácido (E)-2-ciano-3-ciclopropilprop-2-enoico (Intermediário 17), DIEA, HATU e DMF à temperatura ambiente ao invés de cloreto de prop-2-enoíla, trietilamina e DCM na etapa I para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₈N₆O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,2+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 10,28 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,16-8,04 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H), 6,68-6,46 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,88-3,69 (m, 5H), 3,18-3,09 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,03-0,90 (br, 1H), 0,88-0,78 (br, 1H).

Exemplo 947: 5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida:



[002772] O composto do título foi preparado usando condições análogas ao Exemplo 921, usando ácido prop-2-inoico no lugar do ácido hidroxipropanoico para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{29}N_5O_4S$, 555,7; m/z encontrada, 556,2⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ 8,28 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,97-6,94 (m, 1H), 5,93 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Faltando 1 sinal de próton.

Exemplo 948: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-aminofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

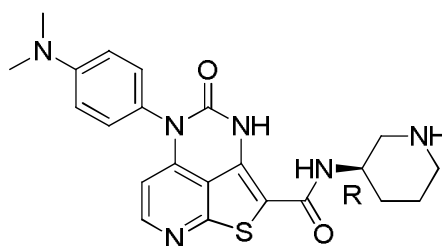


[002773] Etapa A:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-nitrofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-I no Exemplo 1, e usando 4-nitroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{20}N_6O_5S$, 492,51; m/z encontrada, 493,1⁺.

[002774] Etapa B:(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-aminofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (R)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-nitrofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (200 mg, 0,406 mmol)

em MeOH (10 mL) em um frasco de fundo redondo de 25 mL foram adicionadas uma solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e pó de Zn (0,500 g, 7,64 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (coluna Gemini-C18, 150 × 21, 2 mm, 5 μm , fase móvel A: H_2O (TFA 0,1% (aq,)), V/V; B: acetonitrila, B em A de 20% a 25%) para produzir o composto do título (39,5 mg, 21,0% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$, 462,5; m/z encontrada, 463,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,37 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 4H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,12 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,50-4,20 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,79 (brs, 1H), 3,16-2,96 (m, 1H), 2,83-2,62 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,85-1,61 (m, 2H), 1,44 (brs, 1H).

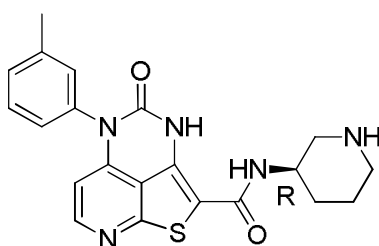
Exemplo 949: (R)-5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002775] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-nitroanilina e K_3PO_4 no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina e Cs_2CO_3 na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G como um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 436,5; m/z encontrada, 437,0⁺. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,31 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (d,

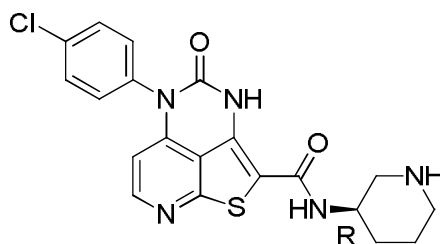
$J = 2,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H).

Exemplo 950: (R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(*m*-tolil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002776] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando *m*-toluidina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{21}H_{21}N_5O_2S$, 407,5; m/z encontrada, 408,1⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,67-1,50 (m, 2H).

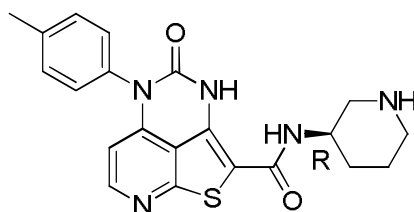
Exemplo 951: (R)-5-(4-Clorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002777] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-cloroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-

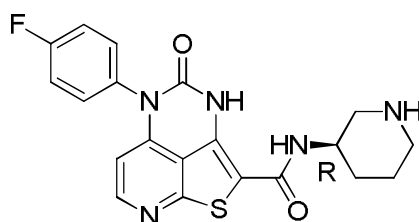
carboxilato de (*R*)-*terc*-butila e DIPEA no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e trietilamina na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₈ClN₅O₂S, 427,9; m/z encontrada, 428,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,32 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 2H).

Exemplo 952: (*R*)-4-Oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(*p*-tolil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida



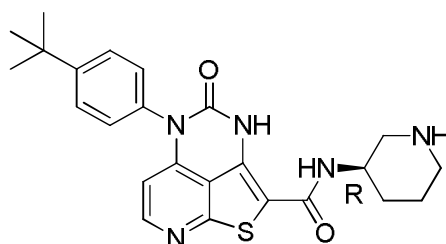
[002778] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando *p*-toluidina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₁H₂₁N₅O₂S, 407,5; m/z encontrada, 407,9⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,85-5,82 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H).

Exemplo 953: (*R*)-5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002779] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-fluoroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₈FN₅O₂S, 411,5; *m/z* encontrada, 411,9 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,56 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 4H), 5,91-5,88 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H).

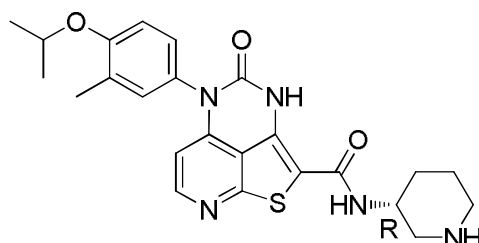
Exemplo 954: (*R*)-5-(4-(*tert*-Butil)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002780] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-(*tert*-butil)anilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G e MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₇N₅O₂S, 449,6; *m/z* encontrada, 450,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆):

[002781] δ 10,21 (s, 1H), 9,15 (brs, 1H), 8,99 (brs, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,94-2,76 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Exemplo 955: (R)-5-(4-Isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002782] Etapa A:3-(3-Aamino-4-((4-isopropóxi-3-metilfenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. A um frasco de micro-ondas contendo uma barra de agitação foram adicionados 2-cloro-4-iodonicotinonitrila (1441 mg, 5,449 mmol), 4-isopropóxi-3-metilanilina (907 mg, 5,49 mmol), DPEPhos (144 mg, 0,268 mmol), Pd(OAc)₂ (58,0 mg, 0,258 mmol), e Cs₂CO₃ (1775 mg, 5,448 mmol). Ao frasco foi adicionado com dioxano (10 mL), por uma seringa, e a mistura foi desgaseificada sob vácuo durante 1 minuto, e em seguida, ventilada com nitrogênio. A reação foi aquecida no micro-ondas a 150°C por 30 minutos. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, tratada com 3-(2-mercaptoacetamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (Intermediário 22) (0,49 M em dioxano, 10 mL, 4,9 mmols) com uma seringa, evacuada e esguichada com nitrogênio, e agitada a 150°C por 20 min. A reação foi, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente. A mistura reacional foi tratada com CDI sólido (2230 mg, 13,75 mmols) em uma porção sob ar, novamente vedada, evacuada e esguichada com nitrogênio, e agitada a 150°C por 20 min. A reação não ocorreu, e por isso, o Intermediário foi purificado. A reação foi, em seguida, diluída com EtOAc (100 mL), solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (100 mL) e separada. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc (100 mL) e as camadas orgânicas foram secas

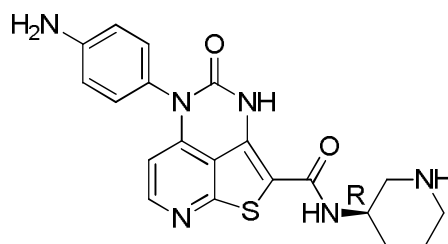
em MgSO_4 anidro, concentradas até a secura e purificadas por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (558 mg, 19,0% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, 539,70; m/z encontrada, 540,2⁺.

[002783] Etapa B: 3-(5-(4-Isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila. 3-(3-Amino-4-((4-isopropóxi-3-metilfenil)amino)tieno[2,3-*b*]piridina-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (558 mg, 1,03 mmol) foi adicionado a um frasco de microondas de 25 mL (Biotage) e tratado com Cs_2CO_3 (589 mg, 1,81 mmol) e CDI (360 mg, 2,22 mmols). A mistura foi suspensa em dioxano (10 mL), tampada e aquecida a 150°C por 20 minutos. A mistura reacional foi tratada com DCM (20 mL), filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash para produzir o composto do título (478,1 mg, 81,74% de rendimento) como um óleo amarelo. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$, 565,69; m/z encontrada, 566,1⁺.

[002784] Etapa C: (R)-5-(4-Isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. Uma solução de 3-(5-(4-isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila (478,1 mg, 0,8450 mmol) em dioxano (4 mL) foi tratada com HCl 4 M em dioxano (10 mL, 40 mmols). Após 30 min à temperatura ambiente, um precipitado gomoso se depositou sobre o fundo do frasco. O dioxano foi coado e o precipitado foi tratado com 20 mL de solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, extraído com DCM (2 × 50 mL), seco em MgSO_4 anidro e concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash, as frações reunidas foram concentradas até a secura, ressuspensas em DCM (2 mL) e foram precipitadas com 10 mL de hexanos para produzir um precipitado

branco. O precipitado foi coletado por filtração e seco sob vácuo para produzir um sólido esbranquiçado. Uma fração (63 mg) foi submetida à purificação por HPLC ácida em fase reversa para produzir o composto do título (38,4 mg, 9,76% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{27}N_5O_3S$, 465,6; m/z encontrada, 466,2+. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,55 – 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,17 – 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,12 – 7,00 (s, 3H), 5,90 – 5,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,25 – 3,37 (m, 3H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,72 – 2,58 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,64 – 1,45 (m, 2H), 1,39 – 1,25 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

Exemplo 956: (R)-5-(4-Aminofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.

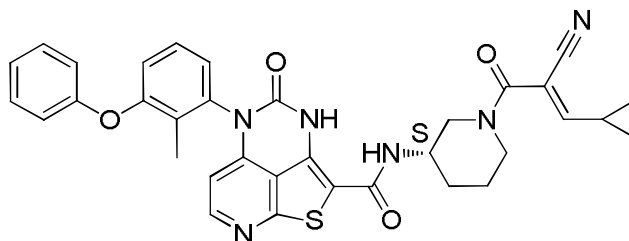


[002785] Etapa A: (R)-5-(4-Nitrofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas C-H no Exemplo 1, e usando 4-nitroanilina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{18}N_6O_4S$, 438,46; m/z encontrada, 439,1⁺.

[002786] Etapa B: (R)-5-(4-Aminofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A uma solução de (*R*)-5-(4-nitrofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (100 mg, 0,228 mmol) em MeOH (10

mL) foi adicionado Pd/C a 10% (30 mg). A reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂ à temperatura ambiente de um dia para o outro. O Pd/C foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado até a secura e foi purificado por HPLC preparativa (coluna Gemini-C18, 150 × 21,2 mm, 5 μm, fase móvel A: H₂O (0,1%TFA (aq,)), V/V; B: acetonitrila, B em A, de 20% a 25%) para produzir o composto do título (11,1 mg, 12,0% de rendimento) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₂₀N₆O₂S, 408,5; m/z encontrada, 409,1⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,20 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,20 (brs, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 1,92 (brs, 2H), 1,78-1,60 (m, 2H).

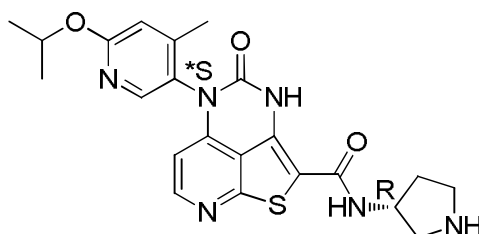
Exemplo 957: (S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002787] O composto do título foi preparado usando um método análogo ao do Exemplo 75, usando ácido (EZ)-2-Cloro-3-ciclopropil-prop-2-enoico (Intermediário 39) e (S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 912) para produzir um sólido branco. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₀N₆O₄S, 618,7; m/z encontrada, 619,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,22 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,63-6,57 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,18-3,80 (m, 3H), 3,14-2,73 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,95-1,67 (m, 4H),

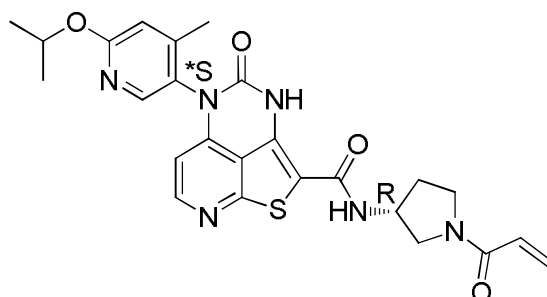
1,56-1,45 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,02-0,83 (m, 2H).

Exemplo 958: (R)-5-(^{*}S)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



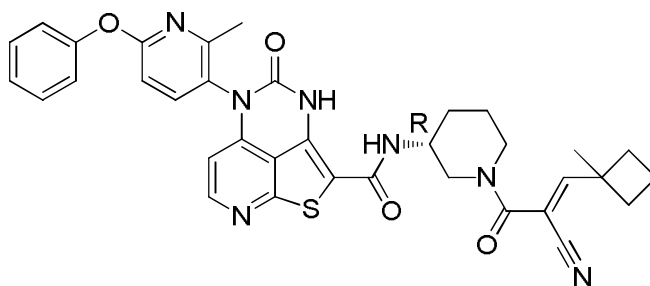
[002788] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-H (incluindo o método de resolução quiral, A, após a etapa F, para obter o atropisômero ^{*}S) no Exemplo 1, e usando 2-fluoro-4-metil-5-nitropiridina e 2-propanol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (Intermediário 1) na etapa G e usando TFA no lugar de HCl na etapa H. MS (ESI): massa calculada para C₂₂H₂₄N₆O₃S, 452,5; *m/z* encontrada, 453,2+. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 6H), 3,26 (ddd, *J* = 11,4, 8,6, 6,4 Hz, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 4H), 1,36 (dd, *J* = 14,5, 6,1 Hz, 6H).

Exemplo 959: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002789] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapa I no Exemplo 1, usando (R)-5-(^{*}S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 958), anidrido acrílico e DIPEA no lugar de N-((3R,5R)-1-Acridoil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida, cloreto de prop-2-enoíla e trietilamina. MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₆N₆O₄S, 506,6; m/z encontrada, 507,2⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,49 – 6,31 (m, 2H), 6,04 (dd, J = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 5,70 (ddd, J = 16,2, 9,1, 3,2 Hz, 1H), 5,38 – 5,26 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 3H), 2,39 – 2,19 (m, 2H), 2,16 – 1,99 (m, 5H), 1,45 – 1,28 (m, 6H).

Exemplo 960: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(1-metilciclobutil)acridoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



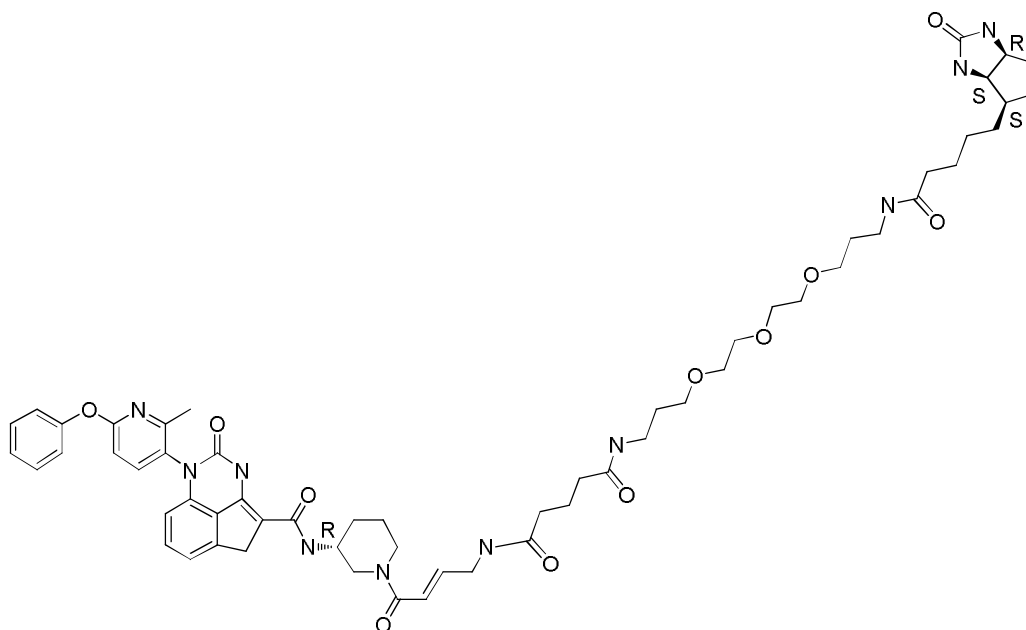
[002790] Etapa A: (R)-5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. O

composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Método 1, etapas A-H no Exemplo 1, e usando 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno na etapa A e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoro-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa G para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₄N₆O₃S, 500,57; m/z encontrada, 501,1⁺.

[002791] Etapa B: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(1-metilciclobutil)acrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida. A um frasco de fundo redondo foram

adicionados (*R*)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 77, 200 mg, 0,352 mmol), 3-metiloxetano-3-carbaldeído (106 mg, 1,06 mmol), piperidina (0,3 mL), AcOH (0,1 mL), peneiras moleculares de 4A (500 mg) e dioxano (5 mL), e ele foi agitado sob refluxo por uma hora. A mistura foi filtrada e o filtrato foi concentrado até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (165 mg, 72,1% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₃₄H₃₁N₇O₅S, 649,72; m/z encontrada, 650,2⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,25 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 8,24-8,07 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,11-6,06 (m, 1H), 4,88-4,52 (m, 2H), 4,45-4,01 (m, 3H), 3,97-3,79 (m, 2H), 3,19-2,98 (m, 1H), 2,96-2,61 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 3H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 1H), 1,74-1,48 (m, 5H).

Exemplo 961: N^1 -((E)-4-((R)-3-(1-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hidrociclopentaquinazolino-4-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)- N^5 -(15-oxo-19-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-octa-hidrociclopenta[*d*]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida.



[002792] Etapa A:Ácido 5,21-dioxo-25-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-octa-hidrociclopenta[*d*]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oico.

O composto do título foi preparado usando condições análogas às descritas no Exemplo 237, etapas A-E como um sólido branco.

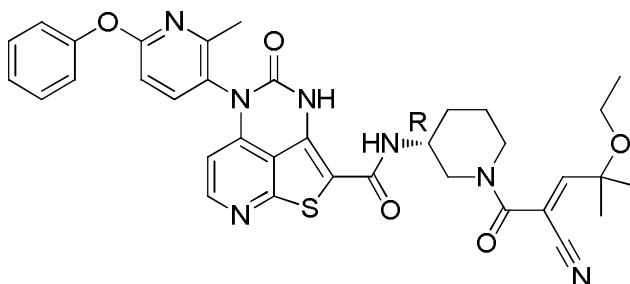
[002793] Etapa B:(4-(3-(5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (*R,E*)-*terc*-butila. O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-I no Exemplo 1, e usando 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina no lugar de (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metila na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-6-fenoxipiridin-3-amina (Intermediário 49) no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Intermediário 1) na etapa G, e usando ácido (*E*)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-

2-enoico, DMF e HATU no lugar de cloreto de prop-2-enoíla e DCM na etapa I.

[002794] Etapa C:N¹-((E)-4-((R)-3-(1-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hidrociclopentaquinazolino-4-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N⁵-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxo-octa-hidro-ciclopenta[d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida.

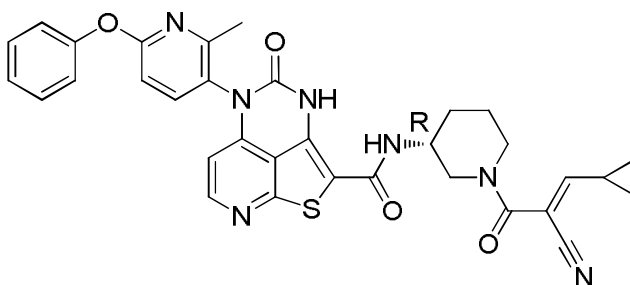
Uma solução de (4-(3-(5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)carbamato de (R,E)-terc-butila (900 mg, 1,32 mmol) em HCl 4,0 M em metanol (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi concentrada até a secura para produzir o produto de BOC. Uma solução de ácido 5,21-dioxo-25-((3aR,4R,6aS)-2-oxo-octa-hidrociclopenta[d]imidazol-4-il)-10,13,16-trioxa-6,20-diazapentacosan-1-oico (738 mg, 1,32 mmol), trietilamina (266 mg, 2,63 mmols) e HATU (600 mg, 1,58 mmol) em DMF (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos para produzir uma solução éster ativada. O produto de Boc foi dissolvido em DMF (10 mL) e trietilamina (266 mg, 2,63 mmol) e a solução éster ativada foi adicionada a isso. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos e a CCF indicou que a reação havia terminado. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (1,1 g, 99% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa calculada para C₅₅H₇₁D₅N₁₁O₁₁S₂, 1126,35; m/z encontrada, 1126,5⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,40-8,32 (m, 1H), 7,90-7,76 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 1H), 6,76-6,64 (m, 1H), 6,59-6,50 (m, 1H), 6,20-6,12 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,33 – 4,07 (m, 2H), 4,03-3,87 (m, 3H), 3,67 – 3,43 (m, 12H), 3,28 – 3,12 (m, 6H), 3,05-2,83 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,32– 2,24 (m, 5H), 2,24-2,13 (m, 4H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,80–1,50 (m, 10H), 1,48–1,35 (m, 2H).

Exemplo 962: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



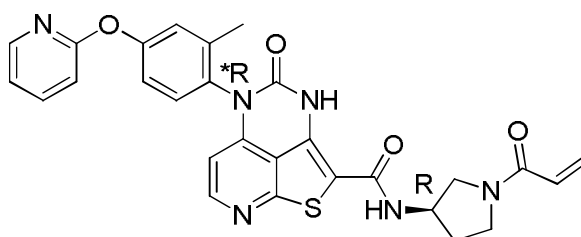
[002795] A uma solução de (R)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 77) (500 mg, 0,881 mmol), 2-etóxi-2-metilpropanal (205 mg, 1,76 mmol), e ácido acético (100 µL) em dioxano (15 mL) foi adicionada piperidina (300 µL) e aquecida sob refluxo por uma hora. A reação foi concentrada até a secura e purificada por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (86 mg, 14% de rendimento) e como um sólido amarelo pálido. MS (ESI): massa calculada para C₃₅H₃₅N₇O₅S, 665,76; m/z encontrada, 666,3+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,36-8,26 (m, 1H), 7,85-7,74(m, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 6,93-6,83(m, 2H), 6,15-6,06 (m, 1H), 4,52-3,81(mz, 3H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,28-2,74 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 6H), 1,27-1,12 (m, 3H).

Exemplo 963: (R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002796] Uma solução de (*R*)-*N*-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Intermediário 77) (500 mg, 0,881 mmol), ciclopropanocarbaldeído (617 mg, 8,81 mmols), ácido acético (0,1 mL), piperidina (0,3 mL) e peneiras moleculares de 4A (500 mg) em dioxano (8 mL) foi purgada com N₂ e, em seguida, foi agitada a 105°C por uma hora. O sólido foi removido por filtração e o líquido foi purificado por cromatografia em coluna flash de fase normal (SiO₂) para produzir o composto do título (190 mg, 34,8% de rendimento) como um sólido cinza. MS (ESI): massa calculada para C₃₃H₂₉N₇O₄S, 619,69; m/z encontrada, 620,1⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,51 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 3H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,79-6,62 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 1H), 4,09-3,29 (m, 4H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,13-1,87 (m, 3H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,02-0,84 (m, 2H).

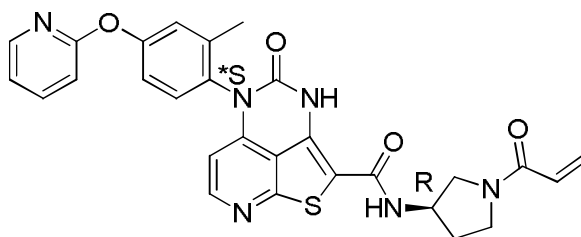
Exemplo 29: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(**R*)-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002797] (*R*)-*N*-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 781) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 × 20 mm, fase móvel: 80% de CO₂, 20% de MeOH) para produzir o atropisômero **R*, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₄N₆O₄S, 540,6; m/z encontrada, 541,2⁺.

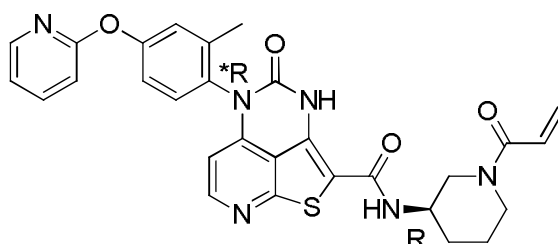
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,53 (d, $J = 24,1$ Hz, 1H), 8,37 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 4,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,75 (tt, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 - 6,92 (m, 5H), 6,51 - 6,33 (m, 2H), 6,10 (dd, $J = 7,1, 4,6$ Hz, 1H), 5,83 - 5,59 (m, 1H), 5,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,73 (dd, $J = 14,9, 8,7$ Hz, 1H), 4,06 - 3,51 (m, 4H), 2,45 - 1,72 (m, 5H).

Exemplo 30: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-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.



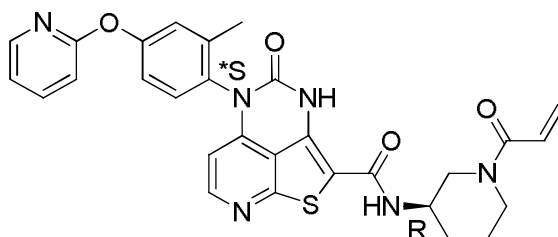
[002798] (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 781) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 μm , 250 $\times$ 20 mm, fase móvel: 80% CO_2 , 20% MeOH) para produzir o atropisômero $^*S$, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$, 540,6; m/z encontrada, 541,2+. ^1H RMN (400 MHz, Clorofórmio- d) δ 9,52 (d, $J = 24,8$ Hz, 1H), 8,45 - 8,32 (m, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 1H), 7,22 - 6,94 (m, 4H), 6,54 - 6,34 (m, 2H), 6,17 - 6,00 (m, 1H), 5,81 - 5,65 (m, 1H), 5,36 - 5,25 (m, 1H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 4,02 - 3,51 (m, 4H), 2,44 - 1,99 (m, 5H), 1,83 - 1,48 (m, 1H).

Exemplo 31: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



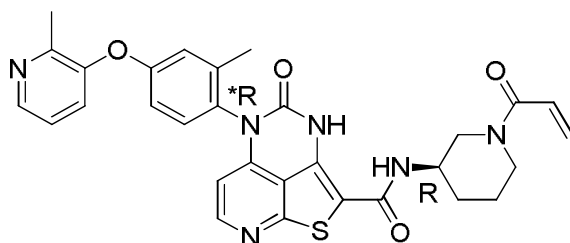
[002799] (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 778) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 × 30 mm, fase móvel: 45% de CO₂, 55% de MeOH) para produzir o atropisômero **R*, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,2⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,47 (s, 1H), 8,51 - 8,02 (m, 2H), 7,93 - 7,68 (m, 1H), 7,26 - 6,93 (m, 4H), 6,71 - 6,16 (m, 2H), 6,20 - 5,45 (m, 3H), 4,23 - 3,29 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 2,10 - 1,55 (m, 5H).

Exemplo 32: (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(**S*)-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



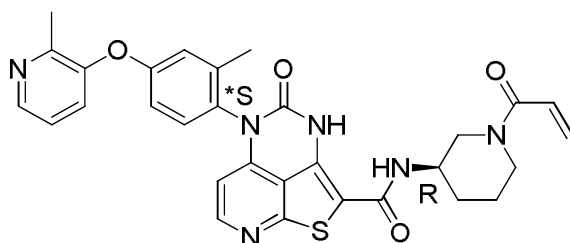
[002800] (*R*)-*N*-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 778) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 × 30 mm, fase móvel: 45% CO₂, 55% MeOH) para produzir o atropisômero **S*, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₉H₂₆N₆O₄S, 554,6; m/z encontrada, 555,2⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,46 (s, 1H), 8,41 - 8,18 (m, 2H), 7,86 - 7,67 (m, 1H), 7,26 - 6,81 (m, 5H), 6,71 - 5,45 (m, 4H), 4,28 - 3,23 (m, 5H), 2,35 - 1,46 (m, 8H).

Exemplo 33: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



[002801] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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 (Exemplo 773) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 × 30 mm, fase móvel: 45% CO₂, 55% MeOH) para produzir o atropisômero ^{*}R, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₃₀H₂₈N₆O₄S, 568,7; m/z encontrada, 569,2+. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,48 (s, 1H), 8,46 - 8,25 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 7,05 - 6,81 (m, 2H), 6,76 - 6,21 (m, 3H), 6,03 - 5,97 (m, 1H), 5,73 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,26 - 3,21 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,16 - 1,64 (m, 7H).

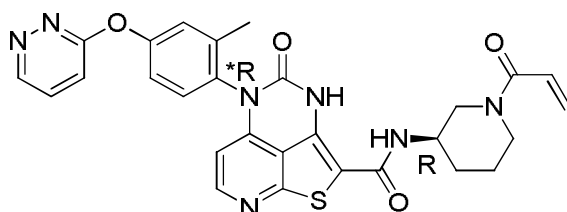
Exemplo 34: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002802] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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 (Exemplo 773) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 × 30 mm, fase móvel: 45% CO₂, 55%

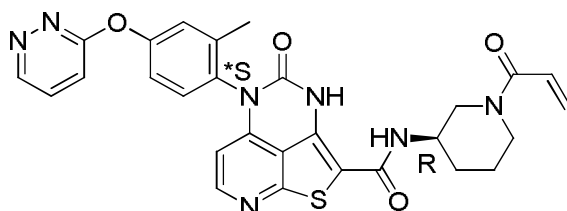
MeOH) para produzir o atropisômero *S, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{30}H_{28}N_6O_4S$, 568,7; m/z encontrada, 569,2+. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 8,53 - 8,26 (m, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 7,03 - 6,86 (m, 2H), 6,72 - 6,23 (m, 3H), 6,09 - 5,69 (m, 2H), 4,27 - 3,24 (m, 5H), 2,54 (s, 3H), 2,22 - 1,62 (m, 7H).

Exemplo 35: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



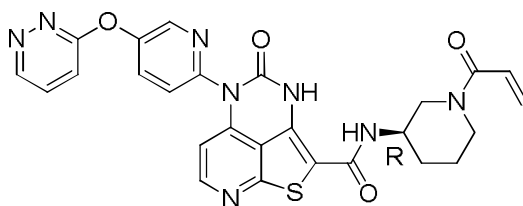
[002803] (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 784) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 μ m, 250 $\times$ 20 mm, fase móvel: 75% de CO_2 , 25% de MeOH) para produzir o atropisômero *R, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para $C_{28}H_{25}N_7O_4S$, 555,6; m/z encontrada, 556,2+. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,49 (s, 1H), 9,09 - 8,92 (m, 1H), 8,48 - 8,29 (m, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 5H), 6,76 - 5,49 (m, 3H), 4,26 - 3,22 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 1,64 (m, 5H).

Exemplo 36: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



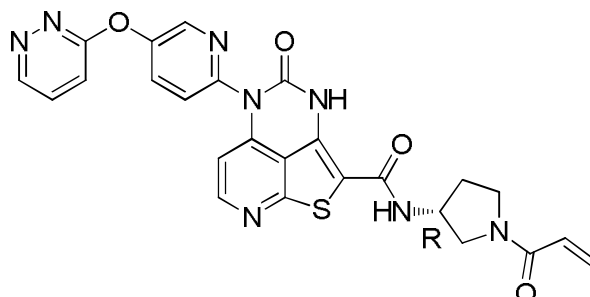
[002804] *(R)*-*N*-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida (Exemplo 784) foi separada por SFC quiral (fase estacionária: CHIRALCEL OJ-H, 5 µm, 250 × 20 mm, fase móvel: 75% CO₂, 25% MeOH) para produzir o atropisômero **S*, seguido pelo Método 1, etapa I no Exemplo 1, para produzir o composto do título. MS (ESI): massa calculada para C₂₈H₂₅N₇O₄S, 555,6; m/z encontrada, 556,2+. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,49 (s, 1H), 9,09 - 8,92 (m, 1H), 8,48 - 8,29 (m, 1H), 7,70 - 7,49 (m, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 5H), 6,76 - 5,49 (m, 3H), 4,26 - 3,22 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 1,64 (m, 5H).

Exemplo 972: *(R)*-*N*-(1-Acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



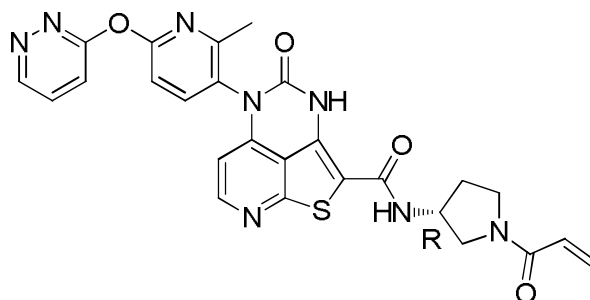
[002805] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A, C-G, e usando 3,6-dicloropiridazina e 6-aminopiridin-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e na etapa B, e usando 5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando *(R)*-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,02-8,94 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,04-7,95 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H), 6,88-6,68 (m, 1H), 6,36-6,26 (m, 1H), 6,23-6,11 (m, 1H), 5,74-5,63 (m, 1H), 4,57-4,27 (m, 1H), 4,24-3,85 (m, 2H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H).

Exemplo 973: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



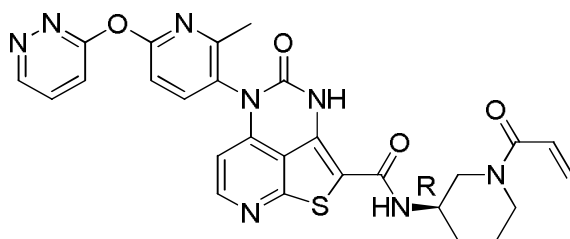
[002806] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A, C-G, e usando 3,6-dicloropiridazina e 6-aminopiridin-3-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e na etapa B, e usando 5-(piridazin-3-ilóxi)piridin-2-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxi-anilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{20}N_8O_4S$, 528,5; m/z encontrada, 529,1 $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,31 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42-8,30 (m, 2H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 6,66-6,47 (m, 1H), 6,24-6,06 (m, 2H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,57-4,38 (m, 1H), 3,93-3,48 (m, 3H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,26-1,90 (m, 2H).

Exemplo 974: (R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-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.



[002807] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G, e usando 3,6-dicloropiridazina e 5-aminopiridin-2-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxi-anilina na etapa C, e usando 1-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila (Intermediário 1) na etapa G. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,11-9,03 (m, 1H), 8,39-8,33 (m, 1H), 8,04-7,95 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,69-6,53 (m, 1H), 6,33-6,22 (m, 2H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,06-3,73 (m, 2H), 3,70-3,51 (m, 2H), 2,37-2,10 (m, 5H).

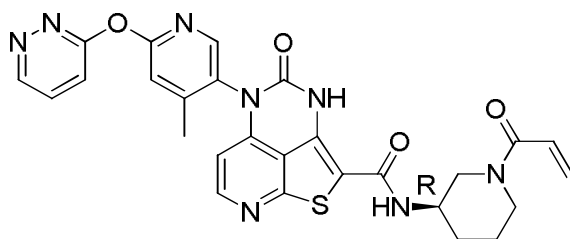
Exemplo 975: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida.



[002808] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G, e usando 3,6-dicloropiridazina e 5-aminopiridin-2-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 2-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxi-anilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3*R*,5*R*)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,1 ⁺. RMN ¹H (400 MHz,

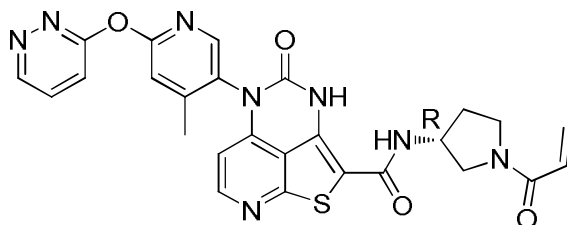
CD₃OD): δ 9,11-9,04 (m, 1H), 8,42-8,34 (m, 1H), 8,27-8,18 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,28-6,14 (m, 2H), 5,80-5,67 (m, 1H), 4,63-4,26 (m, 1H), 4,22-3,89 (m, 2H), 3,25-3,09 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 3H), 2,14-2,01(m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H).

Exemplo 976: (R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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.



[002809] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G, e usando 3,6-dicloropiridazina e 5-amino-4-metil-piridin-2-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C, DIPEA e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O e NH₄Cl na etapa B, e usando 4-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando (R)-1-(3-aminopiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Intermediário 15) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₄N₈O₄S, 556,6; m/z encontrada, 557,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,95-8,81 (m, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,74-7,59 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,70-6,51 (m, 1H), 6,11-5,92 (m, 2H), 5,62-5,46 (m, 1H), 4,43-4,05 (m, 1H), 4,05-3,69 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 1H), 2,84-2,61 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,76-1,31 (m, 3H).

Exemplo 977: (R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-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.



[002810] O composto do título foi preparado de maneira análoga ao Método 1, etapas A-G, e usando 3,6-dicloropiridazina e 5-amino-4-metilpiridin-2-ol no lugar de 5-fluoro-2-nitrotolueno e fenol na etapa A, e usando Pd/C e MeOH no lugar de Fe, EtOH/H₂O, e NH₄Cl na etapa B, e usando 4-metil-6-(piridazin-3-ilóxi)piridin-3-amina no lugar de 2-metil-4-fenoxianilina na etapa C, e usando 1-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona (Intermediário 5) no lugar de (3R,5R)-3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila. MS (ESI): massa calculada para C₂₆H₂₂N₈O₄S, 542,6; m/z encontrada, 543,2+. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,53-6,31 (m, 1H), 6,16-6,00 (m, 2H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90-3,26 (m, 4H), 2,24-2,04 (m, 4H), 2,02-1,84 (m, 1H).

[002811] 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, consistindo no domínio quinase da proteína BTK não fosforilada (389-659aa), foi produzido em um sistema de expressão de células de Baculovírus/inseto. Em uma placa de 384 poços, 2 ng de BTK humana marcado com GST (389-659aa) foram incubados com o composto, 50 nM de marcador 236 e 2

nM de anticorpo anti-GST durante 60 minutos usando um ensaio de Lanthascreen™. Após 60 minutos, as placas foram lidas a 340 nM e 615/665 nM em um aparelho Infinite F500 (Tecan). Os dados foram analisados usando Xlfit™, versão 5.3 da ID Business Solutions (Guildford), um suplemento do Microsoft Excel. pIC₅₀ refere-se ao logaritmo negativo da IC₅₀ em mol.

Tabela 2

NºEx	Nome do composto	pIC ₅₀ de ligação BTK_I_
1	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
2	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
3	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
4	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
5	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
6	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
7	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
8	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
9	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
10	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
11	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
12	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
13	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
14	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
15	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
16	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
17	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
18	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
19	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
20	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
21	(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)Aciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
22	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
23	(R,E)-5-(S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
24	(R)-5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
25	(S,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
26	(R)-N-(1-(2-Cloroaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
27	(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
28	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
29	(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
30	(R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
31	N-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
32	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
33	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
34	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-	7,6

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
35	(R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
36	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
37	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
38	(R,E)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)- N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
39	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
40	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
41	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-13C-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
42	(R)-N-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
43	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
44	(S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
45	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
46	(R)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propioilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
47	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
48	(R)-N-(1-(2-Fluoroaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
49	(R)-N-(1-(2-Fluoroaciloil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
50	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
51	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
52	(R)-5-(4-(2,6-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-	7,0

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
54	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
55	(R)-N-(1-(But-2-inoil)piperidin-3-il)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
56	(R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
57	(R)-5-(4-(2-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
58	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
59	(R)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
60	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
61	(S)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
62	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
63	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
64	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2,6-difluorofenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
65	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	6,6
66	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
67	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
68	(S)-5-(*)S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
69	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
70	(R)-5-(4-(Benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
71	(R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
72	(R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
73	(R)-5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
74	(R)-N-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
75	(R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
76	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
77	(R)-N-(1-Acrlóilpirrolidin-3-il)-5-(2,3-dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
78	(R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
79	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
80	(R)-5-([*] S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
81	(R)-N-(1-acrlóilpirrolidin-3-il)-5-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilano-2-carboxamida;	6,6
82	(S)-N-(1-acrlóilpiperidin-3-il)-5-([*] S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
83	(R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
84	(R)-5-([*] S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
85	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de (R)-tetra-hidro-2H-piran-3-ila;	7,6
86	(R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
87	(R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-([*] R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
88	(S)-5-([*] S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
89	(R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
90	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
91	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
92	N-(1,6-Dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-	6,8

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
93	(R)-N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
94	N-((3S,4R)-4-Fluoro-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
95	(R)-N-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
96	(R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2 H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
97	N-(1-Cianoazepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
98	(R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
99	(R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
100	(R,E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
101	(R)-N-(1-Isopropilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
102	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
103	N-(1,6-Dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
104	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
105	(R,E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
106	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
107	(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
108	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
109	N-(1-Acrlilolazetidín-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
110	(R)-N-(1-13C-Acrlilolpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
111	N-((R)-1-((R)-2-amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
112	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-	6,9

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
113	(R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonyl)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
114	(R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
115	(R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
116	(R,Z)-N-(1-(But-2-enol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
117	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
118	(R)-N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
119	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-etil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
120	N-((R)-1-((S)-2-amino-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
121	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
122	N-((R)-1-((S)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
123	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
124	(R)-N-(1-(2-Hidroxiacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
125	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
126	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
127	(R)-5-(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
128	(R)-5-(3-Fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
129	N-(4-Metil-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
130	(R)-N-(1-(3-(Dimetilamino)propanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
131	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-	7,5

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
132	N-((3S,4R)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
133	(R)-5-(2-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
134	(R,Z)- N-(1-(2-Ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
135	(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
136	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(oxetano-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
137	(R)-N-(1-Acrlolpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
138	N-((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
139	N-((3S,4S)-4-Hidróxi-1-(3-metoxipropanoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
140	(R)-N-(1-(2-Ciano-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
141	(R)-N-(1-Etilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
142	N-((R)-1-((S)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
143	N-((R)-1-((R)-2-Hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
144	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(trifluorometil)acrilol)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
145	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
146	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
147	(R)-5-(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
148	(R)-5-(2-Metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
149	(R)-N-(1-Ciclopropilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
150	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-	6,9

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	carboxamida;	
151	(R)-N-(1-(2-Aminoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
152	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
153	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((6S)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
154	N-((3S,4R)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
155	N-((3R)-1-(3-Metoxibutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
156	N-((R)-1-((S)-3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
157	(R)-5-(4-(2-Etoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
158	N-((3R)-1-(3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
159	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
160	N-((3R,5R)-5-Fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
161	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propiolilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
162	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
163	(R)-N-(1-(3-Aminopropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
164	N-((3R,5S)-5-Fluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
165	N-(1,3-Dimetilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
166	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(2-oxopiperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
167	N-((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
168	N-((3R,5R)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
169	(R)-N-(1-Acrolilpirrolidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
170	(R)-5-(4-(2-Etilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
171	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(quinuclidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
172	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(3-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
173	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((6R)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
174	(R)-N-(5,5-Difluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
175	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
176	13C-(R,Z)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
177	13C-(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
178	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
179	N-((3R,5R)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
180	(R)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
181	(R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
182	(R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
183	(R)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
184	(R)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
185	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
186	N-((3S,4S)-4-Fluoro-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
187	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazepan-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-	6,7

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
188	(R)-N-(1-(3-Metóxi-2,2-dimetilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
189	N-(1-Cianoazepan-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
190	N-((R)-1-((R)-2,3-Dimetoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
191	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
192	N-(4-(Hidroxiometil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
193	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
194	(R)-N-(1-Acrloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
195	(R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-ciano-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
196	(R,E)-N-(1-(3-(1-Aminociclopropil)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
197	N-((3R,5S)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
198	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
199	(R,E)-N-(1-(3-Ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
200	N-((3S,4R)-4-Hidróxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
201	(R)-5-(4-(2-Ciclopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
202	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
203	N-(1,2-Dimetilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
204	(R)-N-(1-Metacriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
205	N-(1-(Ciclopropanecarbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
206	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazepan-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-	7,1

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
207	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)pi-peridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
208	N-((3S,4R)-4-Metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
209	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
210	(R)-5-(2-Metil-4-(m-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
211	N-((3S,4R)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
212	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4(etilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
213	(R)-N-(1-Ciclopropilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
214	(R)-5-(4-(3-Fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
215	(R)-5-(2-Fluoro-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
216	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
217	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
218	N-((3S,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
219	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-carbonil)pi-piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
220	(R)-5-(4-(2-Hidroxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
221	(R,E)-N-(1-(3-Etoxiacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
222	(R)-5-(2-Fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
223	(R)-5-(4-(2-Isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
224	N-((3R,5R)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
225	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
226	(R)-5-(4-(3-(Metoximetil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
227	(R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
228	(R,Z)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
229	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
230	N-(1-Ciclopropilazetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
231	(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-metoxiacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
233	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-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;	7,2
234	(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
235	(R)-5-(2,6-Difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
236	N-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
237	N1-((E)-4-(3-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4R,6aR)-2-oxoexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azonadecil)glutaramida;	6,9
238	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
239	(R,E)-5-(5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
240	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanóil)azetidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
241	N-((3S,4R)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
242	(R)-5-(2-Metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
243	N-((3S,4S)-4-Hidróxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-	6,6

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
244	N-((3S,4S)-4-Metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
245	N-((3S,4S)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
246	N-(1-(3-Metoxipropanoil)azetidín-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
247	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
248	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilazetidín-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
249	(S)-5-(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
250	(R)-5-(4-(Ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
251	N-(1-Etilazetidín-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
252	N-(Azetidín-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
253	(R)-5-(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
254	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
255	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
256	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
257	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
258	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
259	N-((3R,5R)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
260	(R)-N-(1-(2-cloro-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
261	(R,Z)-N-(1-(2-Fluorobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
262	N-(1-Metil-5-oxopirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
263	(R)-N-(1-(2-Fluoro-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-	6,4

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
264	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
265	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
266	N-((3R,5S)-5-Hidróxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
267	(S)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
268	N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
269	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
270	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-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;	6,3
271	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(p-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
272	(R)-N-(5,5-Difluoro-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
273	N-(1-Isopropilazetid-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
274	(R,E)-N-(1-(4,4-Dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
275	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-morfolinoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
276	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo- N-(pirrolidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
277	(R,Z)-N-(1-(2-Clorobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
278	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
279	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(m-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
280	(R)-5-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
281	(R)-5-(2,3-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
282	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
283	(R)-5-(4-(2-Isopropoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-	6,2

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
284	(R)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
285	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
286	(R)-5-(4-(3,5-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
287	(R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
288	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
289	(S)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
290	(R)-5-(2-Metil-4-(p-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
291	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(3-metilmorfolino)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
292	(R,E)-5-(R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
293	(R)-5-(2-Metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
294	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(3-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
295	(R)-5-(4-(4-fluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
296	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(3-metilmorfolino)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
297	(R)-5-(4-(Ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
298	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
299	(R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
300	(R)-5-(R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
301	(R)-N-(1-Acridoilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
302	(R)-5-(4-(2,4-Difluorofenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
303	(R)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
304	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2,4-dimetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
305	(R)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
306	(R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
307	(R)-5-(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
308	(S)-5-(5-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
309	(S)-N-(1-Benzil-2-oxoazepan-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
310	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-2-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
311	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
312	N-((3R,5S)-5-Metóxi-1-metilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
313	(R,EZ)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-(trifluorometil)aciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
314	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
315	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(2-morfolino-2-oxoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
317	(R)-5-(2,6-Dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
318	(R)-N-(1-(3-Hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
320	(R)-N-(1-Etilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
321	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-5-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
322	(R)-5-(4-Ciclopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
323	(S)-5-(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
324	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-	5,7

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
325	(R)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
326	(R)-5-(4-(2-Carbamoilfenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
328	(R)-6-Metil-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
329	(R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
330	(R)-5-(3,5-Diclorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
331	(R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,5
332	(R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,5
333	(R)-5-(4-Etóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,5
334	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,5
336	(R)-5-(3-Clorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
337	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
338	(R)-N-Metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
339	(S)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
340	(R)-5-(4-Metóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,3
341	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
342	(R)-5-(4-Metoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
343	(R)-5-(*)-(2-Metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,3
344	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,0
345	(R)-5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
346	(R)-5-(3,4-Diclorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-	<5

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	
347	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
348	(R)-4-Oxo-5-fenil-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
349	(R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
350	(R)-5-(4-Metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
351	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-metil-6-fenoxipiridazin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
352	(R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
353	(R)-5-(R)-5-Clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
354	(R)-5-(2-Metil-4-(piridin-4-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
356	(R)-5-(3-(Dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
357	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-isopropil-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
358	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
359	(R)-5-(2-Metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
360	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3,4-diclorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
361	(R)-5-Isopropil-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
362	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
363	(R)-N-(1-(3-Metóxi-3-metilbutanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
364	(R,Z)-N-(1-(3-Acetamidoaciloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
365	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)piperidin-3-il)-5-(R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
366	(R)-N-(1-(2-Cloroaciloil)piperidin-3-il)-5-(S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
367	(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
368	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
369	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
370	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-trideuteriometilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
371	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
372	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
373	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
374	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonil)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
375	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
376	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
377	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
378	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
379	(R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
380	(R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-(trideuteriometil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
381	(R)-5-(2-Metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
382	(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
383	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
384	(R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
385	(R,E)-N-(1-(2-Cianobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-	7,9

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
386	N-((R)-1-((S)-Azetidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
387	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilolil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
388	(R,Z)-N-(1-(2-Fluoro-4-(metilamino)but-2-enol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
389	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
390	(R)-2-(((1-Acrlolilpiperidin-3-il)amino)metil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	6,9
391	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
392	(R)-N-(1-(2-Aminoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
393	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(2-(piperidin-1-il)acetil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
394	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-morfolinoacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
395	(R)-N-(1-(2-Cloroacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
396	(R)-N-(1-(2-Cloroacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
397	(R)-N-(1-Acrlolilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
398	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
399	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilolil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
400	(R)-N-(1-Acrlolilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
401	(R,E)-N-(1-(3-Ciclopropil-2-metilacrilolil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
402	(R,EZ)-N-(1-(2-Cloro-3-ciclopropilacrilolil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
403	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-morfolinobut-2-enol)piperidin-3-il)-4-	6,4

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
404	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
405	(R)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,5
406	(R)-5-(4-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
407	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(tiofen-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
408	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
409	(R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,0
410	(R)-5-(Benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,0
411	(R)-N-(1-Metilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxibenzil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
412	(R)-4-Oxo-5-(4-fenoxibenzil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
413	(R)-5-(2-Metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
414	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
415	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
416	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
417	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(S)-4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
418	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(R)-4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
419	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(naftalen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
420	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(1-benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
421	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
422	(R)-N-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-5-(4-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
423	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-4-il)-N-(1-acridoilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-	6,3

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
424	(R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
425	(R)-N-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
426	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
427	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
428	(R)-5-(Benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
429	(R)-5-(Naftalen-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
430	(R)-5-(4-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
431	(R)-5-(1-Benzil-1H-pirazol-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
432	5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*S)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
433	5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*S)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
434	5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*R)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
435	5-(*)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((4*R)-2-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
436	N-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
437	N-(4-(Hidroximetil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
438	(R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
439	(R)-N-(1-(2-Cloro-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
440	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
441	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
442	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-N-metil-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
443	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-	7,7

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
444	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
445	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
446	(R)-5-(4-Isopropil-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
447	(R)-5-(4-Isopropil-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
450	(R,*E)-N-(1-(2-Ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
452	N-((1-Aciloilpirrolidin-3-il)metil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
453	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
454	(R)-N-(1-(1H-Imidazol-1-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]diol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
455	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
456	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
457	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
458	4-Oxo-N-(2-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
459	(R)-5-(4-Metóxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
460	(R)-5-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,3
461	(R)-5-(4-Metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,0
462	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
463	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
464	N-((3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
465	(R)-5-(3-Benzilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-	6,2

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	
466	(R)-4-Oxo-5-(3-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	6,7
467	N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,0
468	N-((3R,5S)-5-Metoxipiperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	5,9
469	(*S)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,1
470	(*S)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	5,6
471	(*R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	5,9
472	(*R)-5-(*R)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(5-oxopirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,4
473	(R,*E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	5,9
474	(R,*E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,6
475	(R,*Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	6,1
476	(R,*Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,4
477	(R,*Z)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,6
478	(R,*E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,8
479	(R,*Z)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	6,7
480	(R,*E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	7,2
481	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	8,2
482	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-cenaftileno-2-carboxamida;	8,0
483	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-	8,4

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
484	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
485	N-(4-Ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
486	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3 H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
487	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
488	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
489	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
490	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
491	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilaciloil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
492	(R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
493	(R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
494	(R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
495	(R)-N-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
496	N-(1-Aciloilazetidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
497	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
498	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
499	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
500	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
501	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-	7,9

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
502	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
503	(R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
504	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
505	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
506	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
507	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
508	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
509	(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilolil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
510	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2'-cloro-[1,1'-bifenila]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
511	(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
512	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
513	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
514	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilolil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
515	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
516	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-benzilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
517	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
518	(S)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
519	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclo-hexilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
520	(R,E)-N-(1-(4-Aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
521	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
522	(R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
523	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;	7,5
524	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
525	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
526	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
527	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
528	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
529	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
530	(R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
531	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
532	(R,E)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
533	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-propilfenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
534	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-ciclobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
535	(R)-5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-trideuteriometilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
536	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
537	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
538	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
539	(R)-N-(1-(Etilsulfonil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
540	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
541	(R,E)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
542	(R)-N-(1-Isopropilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
543	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
544	(S)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;	7,0
545	(R)-1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;	6,9
546	(R)-N-(1-(2-(Metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
547	N-((R)-1-((S)-3-Hidróxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
548	N-((3S,4S)-1-Aciloil-4-metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
549	(R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-fluorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
550	(R,Z)-N-(1-(4-Amino-2-clorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
551	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
552	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
553	(R)-5-(3'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
554	(R)-5-(2'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
555	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
556	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
557	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
558	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-	7,7

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
559	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
560	(R)-N-(1-Acrlilolpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
561	(R)-N-(1-Acrlilolpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclopentilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
562	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
563	(R)-N-(1-Acrlilolpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
564	N-((R)-1-((R)-3-Hidróxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
565	(R)-N-(1-Acrlilolpiperidin-3-il)-5-(3-isopropoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
566	(R)-5-(3-Acetilfenil)-N-(1-acrilolpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
567	(R)-N-(1-Acrlilolpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
568	(R)-N-(1-Acrlilolpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
569	(R)-N-(1-Acrlilolpiperidin-3-il)-5-(3-ciclopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
570	(R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
571	N-((R)-1-((R)-3-Metóxi-2-metilpropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
572	(R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
573	(R,E)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
574	N-(cis)-1-Acrlilol-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
575	(R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
576	(R)-N-(1-(2-Metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
577	(R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
578	4-Oxo-N-(6-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-	6,9

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	
579	N-((3S,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
580	(R)-5-(4'-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
581	(R)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
582	(R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
583	(R)-5-(3-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
584	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
585	(R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
586	N-((3R,5R)-5-Hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
587	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
588	N-((3S,4S)-4-Metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
589	N-((3R,5R)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
590	(R,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
591	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
592	(R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
593	(R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
594	N-(1-Cianopiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
595	(R)-5-(3-Metil-5-fenoxipiridin-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
596	(E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enil)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
597	N-(1-(3-Metoxipropanoil)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
598	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-3-amino-4-((3-ciclobutoxifenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida;	6,5
599	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
600	2-((1-Aciloilpiperidin-3-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	6,5
601	(R)-5-([1,1'-Bifenil]-3-il)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
602	(R)-4-Oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
603	(R)-5-(3-Ciclobutifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
604	(R)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilano-2-carboxamida;	6,3
605	(R)-5-(4-Ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
606	2-((1-Aciloilpiperidin-4-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	6,2
607	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
608	5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
609	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
610	(R)-4-Oxo-5-(4-fenilpiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
611	3-Hidróxi-5-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3R,5R)- <i>terc</i> -butila;	6,2
612	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
613	(R)-5-(3-(Ciclopentilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
614	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
615	N-(trans-3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
616	(R)-5-(3-(Ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
617	3-Hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila;	6,0
618	(R)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
619	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
620	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
621	(R)-5-(3-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
622	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
623	(R)-4-Oxo-5-(6-fenilpiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
624	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
625	3-Fluoro-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila;	5,9
626	(R)-5-(4-Ciclobutoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
627	4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila;	5,9
628	3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	5,8
629	(R)-5-(3-Ciclo-hexilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
630	(R)-5-(3-Isopropilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
631	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
632	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(oxetan-3-il)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
633	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
634	(R)-5-(2-Ciclobutilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
635	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
636	(R)-5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
637	(R)-5-(3-Isopropoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
638	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
639	3-Metóxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pírrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila;	5,7
640	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
641	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
642	(R)-5-(4-Hidroxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,3
643	(R)-5-(3-acetilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
644	(R)-5-(5-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
645	(R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
646	(R)-5-(3-(terc-Butil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
647	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
648	3-(5-(3-(terc-Butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<5
649	3-(5-(3-Acetilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<5
650	(R)-5-(4-(terc-Butilsulfonil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
651	3-(5-(4-(terc-Butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<5
652	3-(5-(4-(terc-Butóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<5
653	3-(5-(2,2-Difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<5
654	3-(5-(6-Ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<5
655	N-((3R,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
656	(R)-5-(3-Metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-	6,2

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
657	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-metil-5-fenoxipirazin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
658	N-((3R,4R)-4-Hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
659	N-(cis-3-Hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
661	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,3
662	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
663	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
664	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(S)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
665	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
666	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
667	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
668	N-(cis-4-Acrlamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(S)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
669	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(S)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
670	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
671	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
672	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
673	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
674	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
675	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	7,2
676	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(3-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
677	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclo-hexilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
678	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
679	N-((3R,5S)-1-Aciloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
680	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
681	N-((R)-1-((E)-3-((S)-1-acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
682	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
683	N-((R)-1-((E)-3-((R)-1-Acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
684	5-(*S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enol)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
685	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
686	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
687	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
688	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
689	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(3-isobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
690	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
691	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
692	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-ciclopentilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
693	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
694	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
695	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
696	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-(2-isopropoxietóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
697	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
698	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
699	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirazin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
700	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
701	(R)-5-([2,3'-Bipiridin]-4-il)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
702	(R)-5-(S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
703	(R,E)-5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
704	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
705	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
706	(R)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
707	N-((1RS,2RS)-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;	6,7
708	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
709	(R)-5-([2,2'-Bipiridin]-4-il)-N-(1-aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
710	(R)-5-(2',3'-Difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
711	(R)-5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
713	(R)-5-(S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
714	(R)-N-(1-(Metilglicil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
715	(R)-5-(S)-(4-Metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
716	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*)S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
717	(R)-5-(*)S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
718	N-((3S,4R)-1-Aciloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
719	(R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
720	(R)-5-(2-Ciclopentilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
721	(R)-5-(3-Isobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
722	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)R)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
723	(R)-4-Oxo-5-(6-fenilpirimidin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
724	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*)R)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
725	(R)-5-(4-Metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
726	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)S)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
727	(R)-5-(2-Isopropilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
728	(R)-5-(*)R)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
729	(R)-5-(5-Metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
730	(R)-5-(4-(2-Isopropoxietóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
731	(R)-5-(2-Ciclo-hexilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
732	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
733	(R)-5-(3-Metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
734	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
735	(R)-5-(2-Metil-6-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
736	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
737	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(3-metil-2-fenilpiridin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
738	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
739	3-(4-Oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	<6
740	(R)-4-Oxo-5-(6-fenilpiridazin-4-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
741	(R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
742	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	5,8
743	3-(5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;	5,8
744	(R)-5-(6-Ciclobutoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,7
745	N-((3*S,4*R)-4-Acrlamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
746	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(4-metil-2-fenoxipirimidin-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
747	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
748	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(2-fenoxipirimidin-5-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
749	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipirimidin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
750	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-isobutilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
751	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
752	N-((3R,4S)-4-Acrlamidotetra-hidrofuran-3-il)-5-(*)-(4-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
753	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
754	(R)-5-(4-Isobutilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
755	(R)-4-Oxo-5-(5-fenilpiridazin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
756	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(R)-(6-isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
757	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-isopropóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
759	(R)-5-(S)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
760	(R)-5-(R)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
761	(R)-5-(S)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
762	(R)-5-(R)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
764	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
765	(R)-5-(S)-(6-Isobutil-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
766	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
767	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
768	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,2
769	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
770	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-((tetra-hidro-2 H-piran-4-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
771	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
772	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	7,7
773	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	7,4
774	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
775	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-((6-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-	7,5

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
776	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*)S)-(6-(ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
777	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(5-(2-fluorofenóxi)piridin-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,3
778	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
779	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(*)S)-(6-isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
780	N1-(15-Oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxoexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)-N5-((E)-4-oxo-4-(3-(4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)glutaramida;	6,3
781	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
782	(R,EZ)-N-(1-(2-Ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilolil)piperidin-3-il)-5-(*)S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
783	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	7,1
784	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
785	N-((R)-1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	7,1
786	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(4-((5-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
787	N-((R)-1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	6,6
788	1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-il)piperidina-3-carboxamida;	6,7
789	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,1
790	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
791	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
792	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)S)-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
793	(R)-5-(*)S)-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
794	(R)-5-(*)S)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
795	(S)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
796	2-(4-Aciloilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;	6,3
797	(R)-5-(*)S)-(6-(Ciclopentilóxi)-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
798	(R)-5-(*)S)-(6-Isobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
799	(R)-5-(2-Metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
800	(R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
801	(E)-1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;	6,2
802	1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;	6,1
803	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
804	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)R)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
805	N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidina-4-carboxamida;	6,0
806	(R)-5-(*)R)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
807	(R)-4-Oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
808	(R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
809	(R)-5-(2-Metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
810	(R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
811	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
812	(R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
813	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(*)S)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-	<6

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
814	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	<6
815	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(R)-(6-isobutil-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
816	(E)-1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enol)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;	6,0
817	1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;	6,0
818	N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidina-3-carboxamida;	5,9
819	1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;	5,9
820	1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;	5,9
821	1-Etil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;	5,8
822	1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilan-2-il)piperidina-4-carboxamida;	5,8
823	1-Metil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;	5,5
834	(R)-5-(S)-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(vinilsulfonil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
835	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	8,0
836	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
837	(R)-N-(1-Cianopirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
838	(R)-N-(1-(2-Cianoacetil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
839	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,9
840	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,8
841	(R)-N-(1-(3-Metoxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-	7,7

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
842	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,7
843	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
844	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
845	(R,E)-5-(S)-2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
846	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
847	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
848	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((R)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
849	N-((R)-1-((R)-Azetidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
850	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,6
851	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
852	(R)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
853	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
854	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
855	5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
856	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
857	5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
858	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
859	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,4
860	(R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-	7,4

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	
861	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
862	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
863	(S)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
864	(S)-N-(1-Acrlóilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
865	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
866	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(*)S-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
867	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enóil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
868	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enóil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
869	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
870	5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
871	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,3
872	N-(1-Cianopiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
873	(R)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
874	(R)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
875	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,2
876	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
877	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
878	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaz-a-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
879	(S)-N-(1-Formilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-	7,1

Nº Ex	Nome do composto	pIC50 de ligação BTK_I_
	1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
880	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
881	(R)-N-(1-Acridilolpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,1
882	N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
883	N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
884	N-(1-Cianopiperidin-4-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
885	(R)-N-(1-Formilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
886	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
887	(S)-N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
888	(R)-N-(1-Acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
889	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
890	N-(1-Cianopiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
891	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
892	(S)-N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
893	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
894	(R)-N-(1-Acridilolpiperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
895	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilol)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,0
896	(E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,9
897	(E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
898	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-	6,8

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
	3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	
899	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
900	(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enóil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
901	(R,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
902	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
903	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,8
904	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
905	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
906	(R)-N-(1-(3-Cloropropanóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
907	5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
908	(R)-N-(1-(2-(Azetidín-1-il)acetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
909	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
910	(R)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,7
911	(R)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,6
912	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
913	(R,E)-N-(1-(4-(Dimetilamino)but-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
914	(R)-N-(1-Benzóilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
915	(R)-4-Oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,5
916	(E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
917	5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4

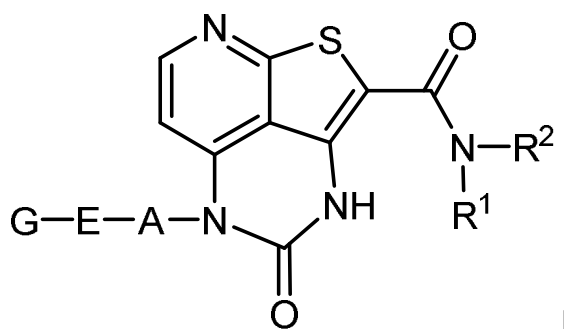
Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
918	5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
919	(R)-5-(4-(Ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
920	N-(1-Metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,4
921	(E)-N-(1-(2-Ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
922	(R)-4-Oxo-5-(6-fenoxipiridin-3-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
923	(R)-5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
924	(S)-N-(1-Acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
925	(R)-N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,3
926	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
927	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
928	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,2
929	N-(1-Acridilpiperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
930	(S)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
931	(S)-N-(1-Metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
932	4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
933	N-(2-Morfolinoetil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
934	(S)-4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,1
935	N-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
936	(R)-N-(1-Acetilpiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
937	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
938	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
939	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	6,0
940	(S)-N-(1-Benzóilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,9
941	(R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,8
942	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
943	((R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(3-(dimetilamino)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
944	N-(1-(2-Cianoacetil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,6
945	(S)-N-(1-Benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,5
946	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
947	5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-4-il)-4,5-di-hidro-4H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,4
948	(R)-N-(1-Acrlóilpiperidin-3-il)-5-(4-aminofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
949	(R)-5-(4-(Dimetilamino)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,2
950	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(m-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
951	(R)-5-(4-Clorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
952	(R)-4-Oxo-N-(piperidin-3-il)-5-(p-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
953	(R)-5-(4-Fluorofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,1
954	(R)-5-(4-(terc-Butil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	5,0
955	(R)-5-(4-Isopropóxi-3-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
956	(R)-5-(4-Aminofenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5
957	(S,E)-N-(1-(2-Ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<5

Nº Ex	Nome do composto	plC50 de ligação BTK_I_
958	(R)-5-([*] S)-(6-Isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	<6
959	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-5-([*] S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;	7,5
974	(R)-N-(1-Aciloilpirrolidin-3-il)-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;	5,6
975	(R)-N-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-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;	5,0

Aspectos

Aspecto 1. Um composto da fórmula I



na qual:

R^1 é H ou alquila C_{1-6} ;

R^2 é -alquil C_{0-6} -piperidinila; -alquil C_{0-6} -pirrolidinila; -alquil C_{0-6} -oxazepanila; -alquil C_{0-6} -azetidinila; -alquil C_{0-6} -aziridinila; -alquil C_{0-6} -azepanila; -alquil C_{0-6} -quinuclidinila; -alquil C_{0-6} -imidazolidinila; -alquil C_{0-6} -piperazinila; -alquil C_{0-6} -morfolinila; -alquil C_{0-6} -tetra-hidropiranila; ou -alquil C_{0-6} -tetra-hidrofuranila, em que o R^2 é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em:

- $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; - $C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$; oxo; halogênio; -CN; -OH; - NR^6R^7 ; -alquila C_{1-6} ; -alquil- C_{1-6} -OH; -O-alquila C_{1-6} ; -cicloalquila C_{3-6} ; -haloalquila C_{1-6} ; -alcarila C_{1-6} ; - SO_2 -alquila C_{1-6} ; - SO_2 -

alquenila C₂₋₆; -C(O)H; -C(O)-alquila C₁₋₆; -C(O)-cicloalquila C₃₋₆; -C(O)-haloalquila C₁₋₆; -C(O)-alquinila C₂₋₆; -C(O)-arila C₆₋₁₀; -C(O)-heteroarila; -C(O)-alquilC₁₋₆-CN; -C(O)-alquilC₁₋₆-OH; -C(O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; -C(O)-O-alquila C₁₋₆; -C(O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; -C(O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquil C₁₋₆ é opcionalmente substituído com -OH, -O-alquila C₁₋₆ ou -NR⁶R⁷; e

-C(O)-alquilC₀₋₆-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com -alquilC₁₋₆; na qual:

R³ é H; -CN; halogênio;-haloalquila C₁₋₆; ou -alquila C₁₋₆;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente H; halogênio;-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; -alquil-C₁₋₆-OH; -alquilC₀₋₆-NR⁶R⁷; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NH-alquilC₀₋₆-O-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -alquilC₁₋₆-NHSO₂-alquila C₁₋₆; -NHC(O)-alquila C₁₋₆; ou -ligante-PEG-biotina; e

R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente hidrogênio; -alquila C₁₋₆; -cicloalquila C₃₋₆; -C(O)H ou -CN; e

R⁸ é H ou alquila C₁₋₆;

A é uma ligação, piridila; fenila; naftalenila; pirimidinila; pirazinila; piridazinila; benzo[d]dioxolila opcionalmente substituída com halogênio; benzotiofenila; ou pirazolila; opcionalmente substituída 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 -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; -heterociclo-

alquila 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; tiofenila; pirimidinila; piridila; piridazinila; ou benzofuranila é opcionalmente substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo 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;

ou um estereoisômero ou variante isotópica dos mesmos;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Aspecto 2. O composto do aspecto 1, em que R¹ é H.

Aspecto 3. O composto do aspecto 1 ou do aspecto 2, em que R² é -alquilC₀₋₆-piperidinila,

-alquilC₀₋₆-pirrolidinila, -alquilC₀₋₁-piperidinila, -alquilC₀₋₁-pirrolidinila, -alquilC₀-piperidinila ou -alquilC₀-pirrolidinila.

Aspecto 4. O composto do aspecto 1 ou do aspecto 2, em que R² é -alquilC₀₋₆-azetidinila; -alquilC₀₋₆-azepanila; -alquilC₀₋₆-quinuclidinila; -alquilC₀₋₆-imidazolidinila; ou -alquilC₀₋₆-piperazinila.

Aspecto 5. O composto do aspecto 1 ou do aspecto 2, em que R² é -alquilC₀₋₆-oxazaepanila ou -alquilC₀₋₆-morfolinila.

Aspecto 6. O composto do aspecto 1 ou do aspecto 2, em que R² é -alquilC₀₋₆-tetra-hidropiranila ou -alquilC₀₋₆-tetra-hidrofuranila.

Aspecto 7. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que R² é não substituído.

Aspecto 8. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que R² é substituído com 1 ou 2 substituintes, de preferência R² é substituído com 1 substituinte.

Aspecto 9. O composto do aspecto 8, em que R² é substituído com oxo;

Aspecto 10. O composto do aspecto 8 ou do aspecto 9, em

que R^2 é substituído com halogênio; -CN; -OH; -alquila C_{1-6} ; -haloalquila C_{1-6} ; -alquil- C_{1-6} -OH; -O-alquila C_{1-6} ; -cicloalquila C_{3-6} ; - NR^6R^7 ; ou -alcarila C_{1-6} .

Aspecto 11. O composto de qualquer um dos aspectos 8 a 10, em que R^2 é substituído com -C(O)H; -C(O)-alquila C_{1-6} ; -C(O)-cicloalquila C_{3-6} ; -C(O)-haloalquila C_{1-6} ; -C(O)-alquinila; -C(O)-arila C_{6-10} ; -C(O)-alquil C_{1-6} -CN; -C(O)-alquil C_{1-6} -OH; -C(O)-O-alquila C_{1-6} ; -C(O)-alquil C_{1-6} - NR^6R^7 ; ou -C(O)-alquil C_{1-6} -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 .

Aspecto 12. O composto de qualquer um dos aspectos 8 a 11, em que R^2 é substituído com -C(O)-heteroarila ou -C(O)-alquil C_{0-6} -heterocicloalquila, em que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com -alquila C_{1-6} .

Aspecto 13. O composto de qualquer um dos aspectos 8 a 12, em que R^2 é substituído com -SO₂-alquila; -C(O)-alquil C_{1-6} -SO₂-alquila C_{1-6} ; ou -SO₂-alquenila C_{2-6} .

Aspecto 14. O composto de qualquer um dos aspectos 8 a 13, em que R^2 é substituído com - NR^8 -C(O)-C(R^3)=C(R^4)(R^5).

Aspecto 15. O composto do aspecto 14, em que R^8 é H.

Aspecto 16. O composto de qualquer um dos aspectos 8 a 15, em que R^2 é substituído com -C(O)-C(R^3)=C(R^4)(R^5).

Aspecto 17. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 16, em que R^3 é H.

Aspecto 18. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 16, em que R^3 é -CN.

Aspecto 19. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 16, em que R^3 é F ou Cl.

Aspecto 20. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 16, em que R^3 é haloalquila C^{1-6} ou alquila C_{1-6} .

Aspecto 21. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a

20, em que um dentre R^4 e R^5 é H.

Aspecto 22. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 20, em que R^4 é H e R^5 é H.

Aspecto 23. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 21, em que um dentre R^4 e R^5 é halogênio; -alquila C_{1-6} ; -O-alquila C_{1-6} ; alquil 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.

Aspecto 24. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 21, em que um de R^4 e R^5 é -alquil C_{0-6} -NR⁶R⁷, -alquil C_{1-6} -NR⁶R⁷ ou -alquil C_{1-6} -NH-alquil C_{0-6} -O-alquila C_{1-6} .

Aspecto 25. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 21, em que um dentre R^4 e R^5 é

-alquil C_{0-6} -heterocicloalquila ou -alquil C_{1-6} -heterocicloalquila opcionalmente substituída com -C(O)-alquila C_{1-6} .

Aspecto 26. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 20, em que um dentre R^4 e R^5 é ou -NHC(O)-alquila C_{1-6} .

Aspecto 27. O composto de qualquer um dos aspectos 14 a 20, em que um dentre R^4 e R^5 é

-alquil C_{1-6} -NHSO₂-alquil C_{1-6} ou -alquil C_{1-6} -SO₂-alquila C_{1-6} .

Aspecto 28. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que A é uma ligação, naftalenila ou benzo[d]dioxolila.

Aspecto 29. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 27, em que A é fenila.

Aspecto 30. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 27, em que A é piridila.

Aspecto 31. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 27, em que A é pirimidinila.

Aspecto 32. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 27, em que A é pirazinila.

Aspecto 33. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a

27, em que A é piridazinila.

Aspecto 34. O composto de qualquer um dos aspectos 29 a 33, em que A é substituído com 1 ou 2 substituintes.

Aspecto 35. O composto do aspecto 34, em que A é substituído com -alquila C₁₋₆, preferencialmente -CH₃.

Aspecto 36. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, em que E é O.

Aspecto 37. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 35, em que E é uma ligação.

Aspecto 38. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 35, em que E é -C(O)-NH-, -CH₂- ou -CH₂O-.

Aspecto 39. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é H.

Aspecto 40. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é alquila C₁₋₆; -haloalquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; ou -cicloalquila C₃₋₆.

Aspecto 41. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -alquila C₁₋₆ ou -cicloalquila C₃₋₆.

Aspecto 42. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -NR⁶R⁷ ou -OH.

Aspecto 43. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio.

Aspecto 44. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -SO₂-alquila C₁₋₆.

Aspecto 45. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -fenila.

Aspecto 46. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é piridila.

Aspecto 47. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a

38, em que G é -pirimidinila ou piridazinila.

Aspecto 48. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -benzofuranila ou -tiofenila.

Aspecto 49. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 38, em que G é -fenil-CH₂-O-fenila.

Aspecto 50. O composto de qualquer um dos aspectos 45 a 49, em que G é substituído com 1 ou 2 substituintes.

Aspecto 51. Composto do aspecto 50, em que G é substituído com halogênio.

Aspecto 52. Composto do aspecto 50 ou do aspecto 51, 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.

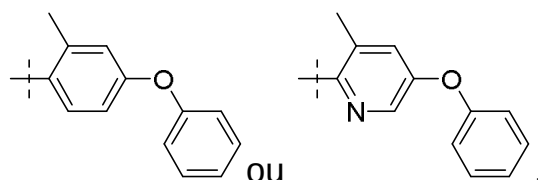
Aspecto 53. O composto de qualquer um dos aspectos 50 a 52, em que G é substituído com -CN.

Aspecto 54. O composto de qualquer um dos aspectos 50 a 53, em que G é substituído com -OH.

Aspecto 55. O composto de qualquer um dos aspectos 50 a 54, em que G é substituído com -C(O)-NR⁶R⁷.

Aspecto 56. O composto de qualquer um dos aspectos 1 a 27, em que A-E-G é -fenil-O-fenila ou -piridil-O-fenila.

Aspecto 57. O composto do aspecto 56, em que A-E-G é

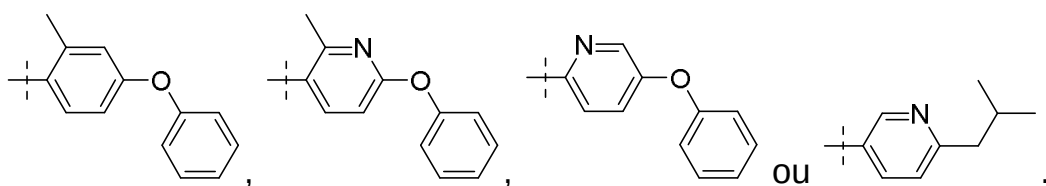


Aspecto 58. O composto de a reivindicação 1, em que R¹ é H; R² é alquilC₀-piperidinila substituída com 1 ou 2 substituintes em que um dos substituintes é (C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), em que R³, R⁴ e R⁵ são, cada

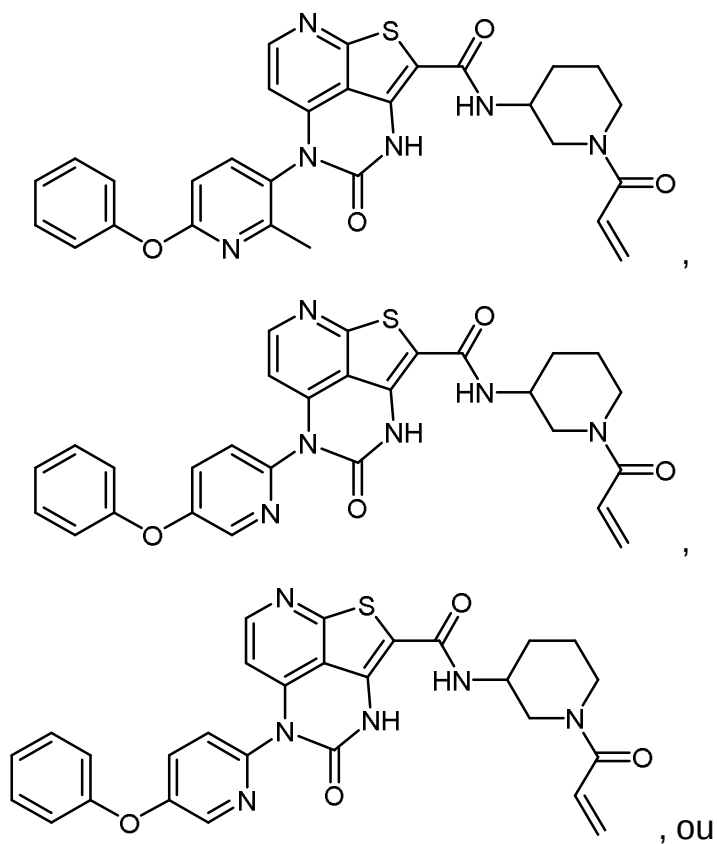
um, H; A é fenila ou piridila substituída com $-\text{CH}_3$; E é O; e G é fenila.

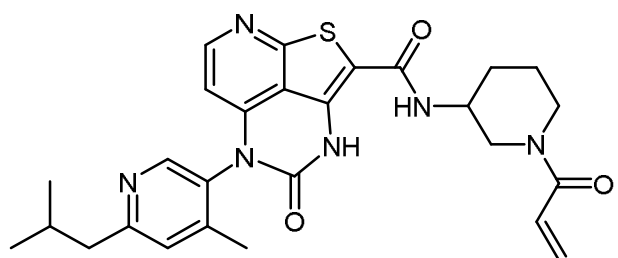
Aspecto 59. O composto do aspecto 58, em que R^2 é substituído com 1 substituinte que é $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{R}^3)=\text{CR}^4(\text{R}^5)$.

Aspecto 60. O composto do aspecto 58 ou do aspecto 59, em que A-E-G é



Aspecto 61. O composto de qualquer um dos aspectos 58, 59 ou 60, em que o composto da fórmula I é





Aspecto 62. O composto de qualquer um dos aspectos anteriores, o qual é um sal farmaceuticamente aceitável.

Aspecto 63. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Aspecto 64. 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 61.

Aspecto 65. Um método de tratamento de câncer em um paciente, que compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Aspecto 66. Um método do aspecto 65, em que o câncer é linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia ou mieloma múltiplo.

Aspecto 67. Um método para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico em um paciente, que compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Aspecto 68. Um método de tratamento de um distúrbio de pênfigo ou um distúrbio penfigoide em um paciente, o qual compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 61, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Aspecto 69. Um método de tratamento de artrite reumatoide

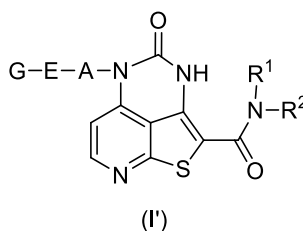
em um paciente, o qual compreende administrar ao paciente um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 61, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Aspecto 70. Um método para produzir um composto de qualquer um dos aspectos 1 a 61, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Aspecto 71. Um composto conforme mencionado na Tabela 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I'), e sais farmacêuticamente aceitáveis, estereoisômeros, isótopos, N-óxidos ou solvatos do mesmo,



na qual:

R¹ é H ou alquila C₁₋₆;

R² é selecionado do grupo que consiste em: alquilC₀₋₂-piperidinila; alquilC₀₋₂-pirrolidinila; oxazepanila; azetidinila; azepanila; quinoclidinila; alquilC₂-imidazolidinila; alquilC₂-piperazinila; alquilC₂-morfolinila; tetra-hidropiranila; e alquilC₀₋₁-tetra-hidrofuranila; em que o R² é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, cada um independentemente selecionado do grupo consistindo em:

(C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); oxo; halogênio; OH; NH₂; CN; alquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-OH; O-alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; SO₂-alquila C₁₋₆; SO₂-alquenila C₂₋₆; alquilC₁₋₂-arila; (C=O)H; (C=O)-alquila C₁₋₆; (C=O)-haloalquila C₁₋₆; (C=O)-alquenila C₂₋₆; (C=O)-alquinila C₂₋₆; (C=O)-cicloalquila C₃₋₆; (C=O)-fenila; (C=O)-imidazolila; (C=O)-alquilC₁₋₆-CN; (C=O)-alquilC₁₋₆-OH; (C=O)-alquilC₁₋₆-SO₂-alquila C₁₋₆; (C=O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; (C=O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, em que o -alquilC₁₋₆- é opcionalmente substituído com OH, O-alquila C₁₋₆ ou NR⁶R⁷; (C=O)-alquilC₀₋₁-heterocicloalquila, em que o -alquil- é opcionalmente substituído com oxo e a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆; e NH(C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵);

na qual:

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; halogênio; alquila C_{1-6} ; CH_2OH ; alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} ; O-alquila C_{1-6} ; alquil C_{1-4} - NR^6R^7 ; cicloalquila C_{3-6} substituída com NH_2 ou CH_3 ; oxetanila substituída com CH_3 ; 1-acetilpirrolidin-2-ila; CH_2 -pirrolidinila; CH_2 -piperidinila; $C(CH_3)_2$ -piperidinila; CH_2 -morfolinila; $C(CH_3)_2$ -morfolinila; CH_2 -(4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-ila; $C(CH_3)_2NH(CH_2CH_2OCH_3)$; $CH_2SO_2CH_3$; $CH_2NH SO_2CH_3$; $NH(C=O)$ -alquila C_{1-6} ; e grupo conector-PEG-Biotina; e

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

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

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

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

C₃₋₆, CN, OH, NH₂, N(CH₃)₂, alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, SO₂alquila C₁₋₆, (C=O)-NR⁶R⁷, SF₅ e (C=O)-alquila C₁₋₆; e

estereoisômeros ou variantes isotópicas dos mesmos;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R² é piperidinila, CH₂CH₂-piperidinila, pirrolidinila, CH₂-pirrolidinila ou CH₂CH₂-pirrolidinila, ou

em que R² é azetidinila; azepanila; quinoclidinila; CH₂CH₂-imidazolidinila; ou CH₂CH₂-piperazinila, ou

em que R² é oxazepanila ou CH₂CH₂-morfolinila, CH₂(C=O)-morfolinila, ou

em que R² é tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila ou CH₂-tetra-hidrofuranila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R² é substituído com oxo, e/ou

em que R² é substituído com halogênio; CN; OH; alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-OH; O-alquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; NH₂; ou alcarila C₁₋₂, e/ou

em que R² é substituído com (C=O)H; (C=O)-alquila C₁₋₆; (C=O)-cicloalquila C₃₋₆; (C=O)-haloalquila C₁₋₆; (C=O)-alquinila; (C=O)-fenila; (C=O)-alquilC₁₋₆-CN; (C=O)-alquilC₁₋₆-OH; (C=O)-alquilC₁₋₆-NR⁶R⁷; ou (C=O)-alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, sendo que a -alquila C₁₋₆ é opcionalmente substituída com OH, O-alquila C₁₋₆ ou NR⁶R⁷, e/ou

em que R² é substituído com (C=O)-alquilC₀₋₁-heterocicloalquila, sendo que a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com alquila C₁₋₆, e/ou

em que R^2 é substituído com SO_2 -alquila, $(\text{C}=\text{O})$ -alquil C_{1-6} - SO_2 -alquila C_{1-6} ou SO_2 -alquenila C_{2-6} .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é substituído com $(\text{C}=\text{O})$ - $\text{C}(\text{R}^3)=\text{CR}^4(\text{R}^5)$.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^3 é H, ou

em que R^3 é CN, ou

em que R^3 é F ou Cl, ou

em que R^3 é haloalquila C_{1-6} ou alquila C_{1-6} .

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 6, caracterizado pelo fato de que R^4 é H e R^5 é H.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado pelo fato de que um dentre R^4 e R^5 é H, halogênio, alquila C_{1-6} , alquil C_{1-6} -OH, O-alquila C_{1-6} , alquil C_{1-6} -O-alquila C_{1-6} ou alquil C_{0-6} cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída com alquila C_{1-6} , ou

em que um dentre R^4 e R^5 é CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ -ciclopropila, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ -alquila C_{1-6} ou $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, ou

em que um dentre R^4 e R^5 é cicloalquila C_{3-6} substituída com NH_2 ou CH_3 ; oxetanila substituída com CH_3 ; 1-acetilpirrolidin-2-ila; CH_2 -pirrolidinila; CH_2 -piperidinila; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -piperidinila; CH_2 -morfolinila; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -morfolinila; ou CH_2 -(4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-ila, ou

em que um dentre R^4 e R^5 é $\text{NH}(\text{C}=\text{O})$ -alquila C_{1-6} , ou

em que um dentre R^4 e R^5 é $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ou $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que A é fenila, ou

em que A é piridila, ou
em que A é pirimidinila, ou
em que A é pirazinila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que A é substituído com CH₃.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que E é O, ou
em que E é uma ligação, ou
em que E é (C=O)-NH, CH₂, ou CH₂O.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que G é alquila C₁₋₆; haloalquila C₁₋₆; alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆; ou cicloalquila C₃₋₆, ou
em que G é alquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₆, ou
em que G é NH₂, N(CH₃)₂ ou OH, ou
em que G é heterocicloalquila que contém um heteroátomo de oxigênio, ou

em que G é fenila, ou
em que G é piridila, ou
em que G é pirimidinila ou piridazinila, ou
em que G é benzofuranila ou tiofenila, ou
em que G é fenil-CH₂-O-fenila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que G é substituído com 1 ou 2 substituintes, e/ou

em que G é substituído com halogênio, e/ou

em que G é substituído com alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, O-alquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, alquilC₁₋₆-O-alquila C₁₋₆, (C=O)-alquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₆, e/ou

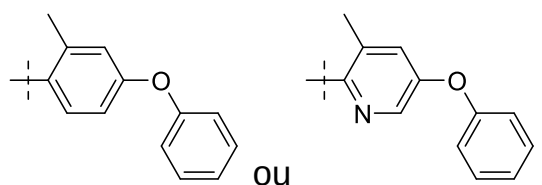
em que G é substituído com CN, e/ou

em que G é substituído com OH, e/ou

em que G é substituído com (C=O)-NR⁶R⁷.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que A-E-G é fenil-O-fenila ou piridil-O-fenila, ou

em que A-E-G é



15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R¹ é H;

R² é piperidinila substituída com 1 ou 2 substituintes em que um dos substituintes é (C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵), em que R³, R⁴ e R⁵ são, cada um, H;

A é fenila ou piridila substituída com CH₃;

E é O; e

G é fenila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

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

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

N-((3R,5S)-1-acriloil-5-fluoropiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-cloro-4-fenoxifenil)-4-

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)Acriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(4-Hidroxibut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(4-aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,EZ)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(4-hidroxibut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(4-ciano-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(R,E)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)- N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-¹³C-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acrilóilpiperidin-3-il)-5-(*S)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-metil-4-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

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

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

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

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

(R)-5-(4-(benzofuran-7-ilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-etilfenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidrofuran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-(2,6-dimetil-4-fenoxifenil)-4-

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxilato de (R)-tetra-hidro-2H-piran-3-ila;

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

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

(S)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

N-(1,6-dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(1,6-dimetilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-¹³C-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-metil-4-morfolinopent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(3-fluoro-2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,Z)-N-(1-(But-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

N-((R)-1-((S)-2-hidróxi-3-metoxipropanoil)piperidin-3-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)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(2-hidroxiacetil)piperidin-3-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-((R)-1-((S)-1-metilpirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

N-(4-metil-1,4-oxazepan-6-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(3-(dimetilamino)propanoil)piperidin-3-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)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,Z)-N-(1-(2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-(2-ciano-3-metilbut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-metil-4-(o-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-metil-4-(piperidin-1-il)pent-2-enóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(2-Aminoacetil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-(ciclopropilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-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-((6S)-6-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(3-Aminopropanoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2,6-difluoro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

¹³C-(R,Z)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-

acenaftileno-2-carboxamida;

13C-(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

(R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-ciclopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((3S,4S)-4-fluoro-1-metilpirrolidin-3-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-(1-metilazepan-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

N-((R)-1-((R)-2,3-dimetoxipropanoil)piperidin-3-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)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-pirrolidina-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,Z)-N-(1-(4-amino-2-ciano-4-metilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(3-(1-aminociclopropil)-2-cianoacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((3R,5S)-5-hidroxipiperidin-3-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)-4-oxo-N-((R)-1-((R)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-3-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-(1-metilazepan-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-tetra-hidrofuran-3-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acrilóilpirrolidin-3-il)-5-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(2-metil-4-(m-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-(etilamino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(tetra-hidro-2H-piran-4-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-5-(2-fluoro-6-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R)-5-(4-(3-(metoximetil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(2-metil-4-(2-(trifluorometóxi)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,Z)-N-(1-(3-ciclopropil-2-fluoroacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)azetidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,EZ)-N-(1-(2-ciano-3-metoxiacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(^{*}S)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-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;

(R,EZ)-N-(1-(2-ciano-4-((2-metoxietil)amino)-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-metil-4-(metilamino)pent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(3-(metilsulfonil)propanoil)azetidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-5-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)fenóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

N-((3S,4S)-4-metóxi-1-metilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-

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

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

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

(R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-5-(4-(ciclo-hexilóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-fenil-4,5-di-hidro-3H-

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

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

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

(R)-N-(1-(2-cloro-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,Z)-N-(1-(2-fluorobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-(2-fluoro-3-metilbut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-(pentafluorotio)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(S)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-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;

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

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

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

(R,E)-N-(1-(4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-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-morfolinoetil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,Z)-N-(1-(2-clorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(2,3-dimetil-4-fenoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-metil-4-(p-tolilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-5-(*)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(2-metil-4-(piridin-3-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2-metil-4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

(R)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(R,EZ)-N-(1-(3-ciclopropil-2-(trifluorometil)acriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

(R)-N-(1-(3-hidroxipropanoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(*S)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(*R)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenóxi-2-(trifluorometil)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(piperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

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

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

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

(R)-N-metil-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-

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

(R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-

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

(R)-5-(4-etóxi-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butil)fenil)-4-oxo-

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

(R)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)óxi)fenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-5-(^{*}R)-(5-clorobenzo[d]dioxol-4-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(2-cloroacriloil)piperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(4-aminobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(^{*}R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonil)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-

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

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

(R)-5-(2-metil-4-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenóxi)fenil)-N-(1-(trideuteriometil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(4-aminobut-2-enil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-cianobut-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,Z)-N-(1-(2-fluoro-4-(metilamino)but-2-enil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-

acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-2-(((1-acriloilpiperidin-3-il)amino)metil)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

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

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-3-il)-5-(*)R-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(4-

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

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

(R,E)-N-(1-(3-ciclopropil-2-metilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,EZ)-N-(1-(2-cloro-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-morfolinobut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(R)-5-(benzo[b]tiofen-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(2-metil-4-(trifluorometóxi)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-4-

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(*R*)-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(benzo[b]tiofen-2-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

(R,*Z)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,*Z)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,*E)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,*E)-N-(1-(2-ciano-4-metóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-ciclobutóxi-2-metilfenil)-4-

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

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

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

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

(R)-5-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((3S,4S)-1-acriloil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R,*Z)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,*E)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,*Z)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,*E)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*R)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((3R,5R)-1-acriloil-5-metoxipiperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R,E)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(4-hidroxibut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-

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

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

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

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

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

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

(R,EZ)-N-(1-(2-ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acriloil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-

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

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

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

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

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

(R,E)-N-(1-(4-aminobut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(4-hidroxibut-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((3S,4S)-1-acriloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazaacenaftileno-2-carboxamida;

5-(^{*}S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-

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

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

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

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

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

(R,E)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(metilsulfonamido)but-2-enil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(piridin-2-il)fenil)-

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

(R,E)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(S)-1-acriloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

(R)-1-acriloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)pirrolidina-3-carboxamida;

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

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

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

(R,Z)-N-(1-(4-amino-2-fluorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,Z)-N-(1-(4-amino-2-clorobut-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

N-((3R,5R)-1-acriloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(3-(ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

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

(R,E)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(ciS)-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-

triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-(2-metoxiacetil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-N-(6-oxopiperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

N-((3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acetilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(3-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(3-cloro-4-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

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

N-((3R,5R)-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

N-((3S,4S)-4-metoxipirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

N-((3R,5R)-1-acriloil-5-hidroxipiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triazacenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(4-hidroxibut-2-enoil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(E)-N-(1-(4-hidroxibut-2-enoil)piperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-amino-4-((3-ciclobutoxifenil)amino)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

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

2-((1-Acriloilpiperidin-3-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(R)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)- N-(1-(2-(metilamino)acetil)pirrolidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

2-((1-Acriloilpiperidin-4-il)amino)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-Isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-N-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

3-Hidróxi-5-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (3R,5R)-*terc*-butila;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(oxetan-3-ilóxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

N-((3S,4R)-1-acriloil-4-hidroxipirrolidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(trans-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(*R*)-5-(3-(ciclo-hexilóxi)fenil)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

3-Hidróxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-terc-butila;

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

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

(*R*)-4-oxo-*N*-(piperidin-3-il)-5-(3-(trifluorometóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

3-Fluoro-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-terc-butila;

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

4-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butila;

3-(4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3*H*-1-tia-3,5,8-triaza-

acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(3-(terc-butil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

3-Metóxi-4-(4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de (3S,4S)-terc-butila;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(terc-butilsulfonil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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-((R)-1-((E)-3-((R)-1-acetilpirrolidin-2-il)-2-cianoacriloil)piperidin-3-il)-5-(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-((R)-1-((E)-4-((4aR,7aS)-tetra-hidro-2H-dioxino[2,3-c]pirrol-6(3H)-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-([2,3'-bipiridin]-4-il)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-

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

(R)-5-(^{*}S)-(4-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(pirrolidin-3-il)-

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

(R,E)-5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(6-ciclobutóxi-2-metilpiridin-

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

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-5-(3-isopropilfenil)-4-oxo-4,5-

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

(R)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-

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

N-((1RS,2RS)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-

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

(R)-5-([2,2'-bipiridin]-4-il)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-

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

(R)-5-(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-

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

(R)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-

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

N-(trans-1-acriloil-3-hidroxipiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-

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

(R)-5-(^{*}S)-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(^{*}S)-(6-ciclobutóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-(4-Oxo-5-(3-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de

(R)-terc-butila;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

3-(5-(2-Metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2-metil-6-((tetra-hidro-2 H-piran-4-il)óxi)piridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-((2-metilpiridin-3-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

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

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

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

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

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

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

N1-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxoexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)-N5-((E)-4-oxo-4-(3-(4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamido)piperidin-1-il)but-2-en-1-il)glutaramida;

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

(R,EZ)-N-(1-(2-ciano-3-(3-metiloxetan-3-il)acriloil)piperidin-3-il)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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-((R)-1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-((5-metilpiridin-2-il)óxi)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-((R)-1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

1-Acriloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

2-(4-Acridoilpiperazin-1-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

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

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

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

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

(E)-1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

(R)-N-(1-acridoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acridoilpiperidin-3-il)-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-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidina-4-carboxamida;

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

(R)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-5-(4-(piridin-2-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acetilpiperidin-3-il)-4-oxo-5-(4-(piridazin-3-ilóxi)fenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

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

(E)-1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

N-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)-1-propionilpiperidina-3-carboxamida;

1-(2-Cianoacetil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-Aciloil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-Etil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

1-Ciano-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-Metil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-3-carboxamida;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

(E)-4,4-dimetil-2-(4-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazina-1-carbonil)pent-2-enonitrile;

4-(5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperazina-1-carbonitrila;

5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-2-(4-propionilpiperazin-1-il)-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-4(5H)-ona;

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

(E)-1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enol)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

(E)-1-(2-ciano-3-ciclopropilaciloil)-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-Metil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

1-Etil-N-(5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-

tia-3,5,8-triaza-acenaftilen-2-il)piperidina-4-carboxamida;

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(2',3'-difluoro-4-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(*S)-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acrilóilpirrolidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-cianopiperidin-3-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-((R)-1-((S)-2-(metilamino)propanoil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-

carboxamida;

5-(4-(3-((2-Cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-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)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-

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

(R,E)-5-(2-Metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(pirrolidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-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-((R)-1-((R)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

N-(1-cianopiperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(1-cianopiperidin-4-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

(S)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-propionilpiperidin-3-il)-

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

(S)-N-(1-(2-cianoacetil)piperidin-3-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)-4-oxo-N-((R)-1-((S)-pirrolidina-2-carbonil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(4-(3-((2-cianofenóxi)metil)fenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-(2-metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-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-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-N-(1-(4-(piperidin-1-il)but-2-enoil)piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-3-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(2-fluoro-4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(S,E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)pirrolidin-3-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(R,E)-N-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-benzoilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-4-oxo-5-(5-fenoxipiridin-2-il)-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

5-(4-(2-Metoxifenóxi)-2-metilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(4-(ciclopentilóxi)-2-metilfenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(E)-N-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enil)piperidin-4-il)-5-(2-metil-4-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-5-(4-isopropóxi-2-metilfenil)-N-(1-(2-(metilamino)acetil)piperidin-3-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-N-(1-benzilpirrolidin-3-il)-4-oxo-5-(4-fenoxifenil)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(piperidin-4-il)-4,5-dihidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-4,5-dihidro-3H-

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

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

4-Oxo-5-(4-fenoxifenil)-N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-5-fenoxifenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacriloil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(3-fenoxifenil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-5-(3,5-diclorofenil)-4-oxo-4,5-

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

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-4-oxo-5-(o-tolil)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

(S,E)-N-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilóil)piperidin-3-il)-5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

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

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

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

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

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

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

(R)-5-(4-(terc-Butil)fenil)-4-oxo-N-(piperidin-3-il)-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

(R)-5-(^{*}S)-(6-isopropóxi-4-metilpiridin-3-il)-4-oxo-N-

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

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

(R,E)-N-(1-(2-ciano-3-(1-metilciclobutil)acriloil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

N1-((E)-4-((R)-3-(1-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hidrociclopentaquinazolina-4-carboxamido)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)-N5-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxoocta-hidrociclopenta[d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida;

(R,E)-N-(1-(2-ciano-4-etóxi-4-metilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-5-(2-metil-6-fenoxipiridin-3-il)-4-oxo-4,5-di-hidro-3H-1-tia-3,5,8-triaza-acenaftileno-2-carboxamida;

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

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

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

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

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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;

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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; e

(R)-N-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-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;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-N-(1-acriloilpiperidin-3-il)-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

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

sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de ao menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e ao menos um excipiente farmaceuticamente aceitável,

opcionalmente, em que:

(i) a composição compreende uma quantidade eficaz de ao menos um composto, como definido na reivindicação 16, e ao menos um excipiente farmaceuticamente aceitável; ou

(ii) a composição compreende uma quantidade eficaz de ao menos um composto, como definido na reivindicação 17, e ao menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para uso em:

(i) um método para tratamento de um indivíduo que sofre de, ou que foi diagnosticado com uma doença, um distúrbio ou uma condição médica mediada pela atividade da tirosina quinase de Bruton, compreendendo administrar, ao indivíduo precisando de tal tratamento, uma quantidade eficaz de ao menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou

(ii) um método de tratamento de câncer em um indivíduo, compreendendo administrar ao paciente um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

opcionalmente, em que o câncer é linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia ou mieloma múltiplo.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para uso em:

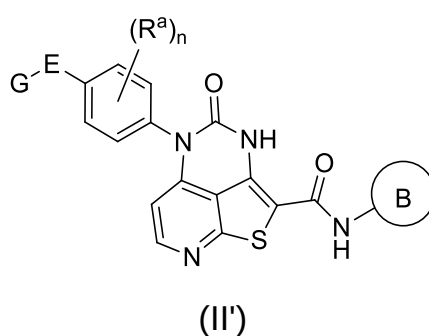
(i) um método para tratamento de lúpus eritematoso

sistêmico em um paciente, compreendendo administrar ao paciente um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou

(ii) um método de tratamento de um distúrbio de pênfigo ou um distúrbio penfigoide em um paciente, compreendendo administrar ao paciente o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou

(iii) um método de tratamento de artrite reumatoide em um paciente, compreendendo administrar ao paciente o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a estrutura da Fórmula (II') e estereoisômeros, variantes isotópicas, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo da Fórmula (II');



na qual:

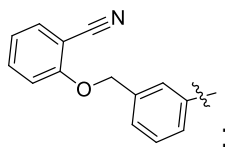
R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em: H, Cl, F, CH_3 e CF_3 ;

n é de 0 a 2;

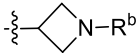
E é O;

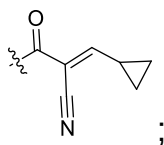
G é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila C_{3-6} ; oxetanila; tetra-hidrofuranila; tetra-hidropiranila; benzofuran-7-iloxi;

piridila; piridila substituída com CH₃; fenila; fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, OH, O-alquila C₁₋₆, O-haloalquila C₁₋₆, CH₂OCH₃, (C=O)NH₂ e cicloalquila C₃₋₆; e

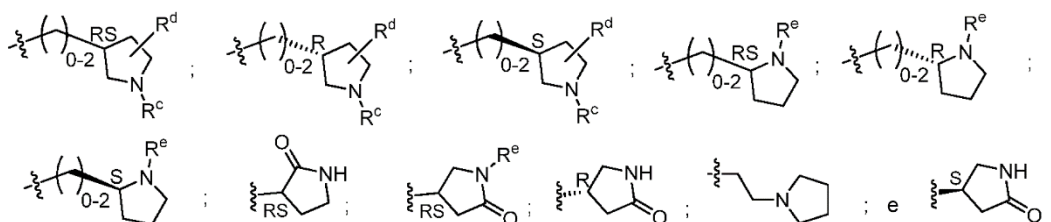


o anel B é selecionado do grupo que consiste em:

(a) ; em que R^b é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂CH₂OCH₃, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃ e

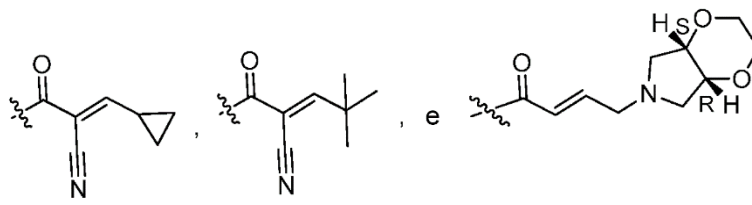


(b)



em que R^c é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C₁₋₆, CN, (C=O)-alquila C₁₋₃, (C=O)CH=CH₂, cicloalquila C₃₋₆, (C=O)CH₂NH₂, (C=O)CH₂NH(CH₃), (C=O)CH₂N(CH₃)₂, (C=O)CH₂CN, CH₂-fenila, (C=O)CH₂Cl, (C=O)CH=CHCH₂NH₂, (C=O)CH₂CH₂OCH₃, (C=O)CH=CHCH₂NH(CH₃), (C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂,

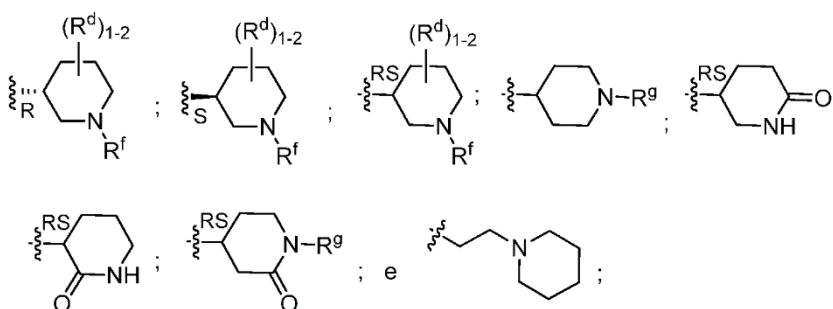
(C=O)CH=CHCH₂OH, (C=O)-fenila, SO₂CH=CH₂, (C=O)CH₂CH₂SO₂CH₃,



R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, F, OH e OCH₃;

R^{3a} é H ou alquila C₁₋₆;

(c)



na qual:

R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, F, OH e OCH₃;

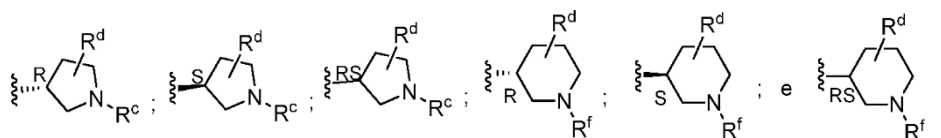
R^f é selecionado do grupo que consiste em: (C=O)-C(R³)=CR⁴(R⁵); H; alquila C₁₋₆; CN; (C=O)-alquila C₁₋₃; (C=O)-haloalquila C₁₋₃; (C=O)-alquênica C₂₋₆; (C=O)-alquinila C₂₋₆; (C=O)(CH₂)₁₋₂OH; (C=O)(CH₂)₁₋₂OCH₃; (C=O)H; (C=O)(CH₂)₀₋₁CN; (C=O)CH₂NH₂; (C=O)(CH₂)₁₋₂NH(CH₃); (C=O)(CH₂)₁₋₂N(CH₃)₂; (C=O)CH(CH₃)NH(CH₃); (C=O)(CH₂)₁₋₂SO₂CH₃; (C=O)CH₂CH(CH₃)(OCH₃); (C=O)CH(CH₃)CH₂(OH); (C=O)CH(CH₃)CH₂(OCH₃); (C=O)C(CH₃)₂CH₂(OCH₃); (C=O)CH₂C(CH₃)₂(OCH₃); (C=O)CH(NH₂)CH₂(OCH₃); (C=O)CH(OCH₃)CH₂(OCH₃); (C=O)CH(OH)CH₂(OCH₃); cicloalquila

e em que R^h é selecionado do grupo consistindo em: H, CN, CH_3 e CH_2 fenila,

opcionalmente, em que R^a é H ou CH_3 ; n é 1; E é O;

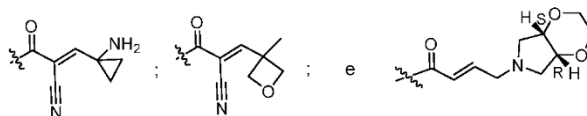
G é fenila ou fenila substituída com alquila C_{1-6} ;

O anel B é selecionado do grupo que consiste em



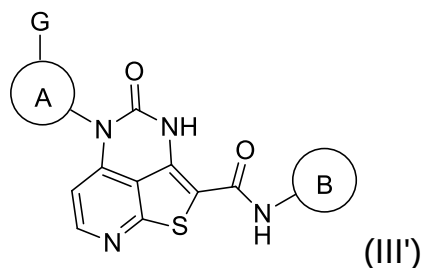
R^c e R^f são $(C=O)CH=CH_2$; e R^d é H, ou

em que R^f é selecionado do grupo que consiste em:



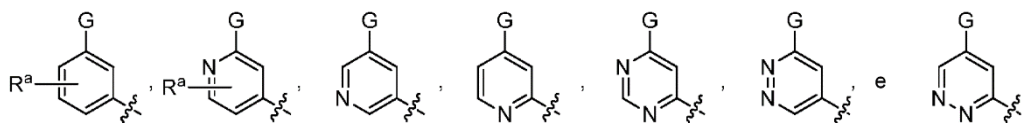
22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

(i) apresenta a estrutura da Fórmula (III'), e estereoisômeros, variantes isotópicas e sais farmaceuticamente aceitáveis da Fórmula (III');



na qual:

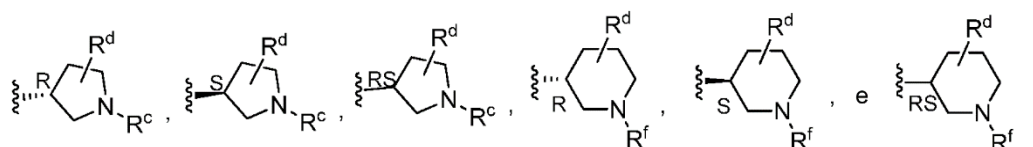
G-A é selecionado do grupo que consiste em:



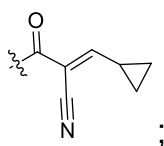
em que G é fenila; ou fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C₁₋₆, haloalquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, piridila, oxetan-3-ila e tetra-hidro-2H-piran-4-ila;

R^a é H ou CH₃;

o anel B é selecionado do grupo que consiste em:



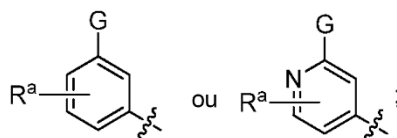
em que R^c e R^f são independentemente selecionados do grupo que consiste em: H, alquila C₁₋₆, (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂NH(CH₃), (C=O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂ e



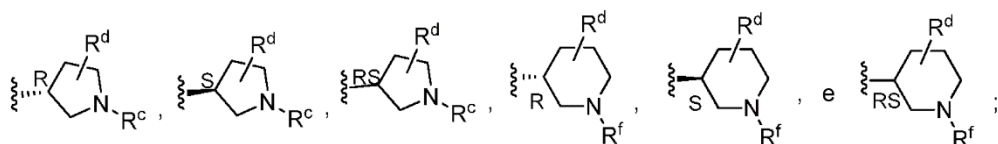
e R^d é selecionado do grupo que consiste em: H, OH e OCH₃,

opcionalmente, em que:

G-A é

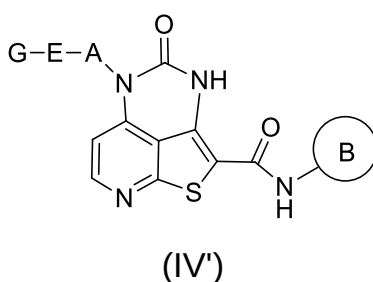


G é fenila ou fenila substituída com alquila C₁₋₆;
o anel B é selecionado do grupo que consiste em



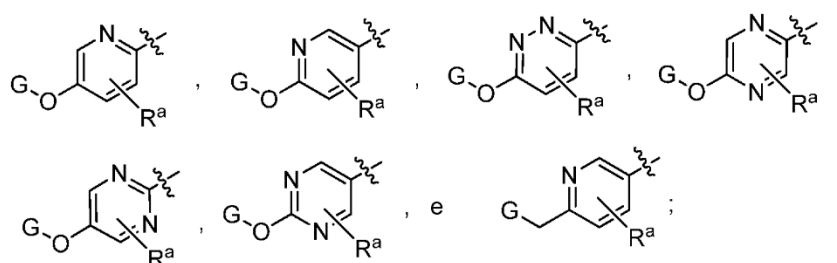
e R^c e R^f são (C=O)CH=CH₂; e R^d é H; ou

(ii) apresenta a estrutura da Fórmula (IV'), e estereoisômeros, variantes isotópicas e sais farmacologicamente aceitáveis da Fórmula (IV'):



na qual:

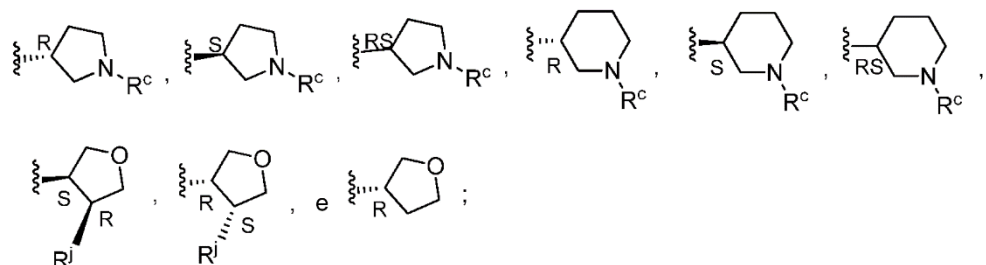
G-E-A é selecionado do grupo que consiste em:



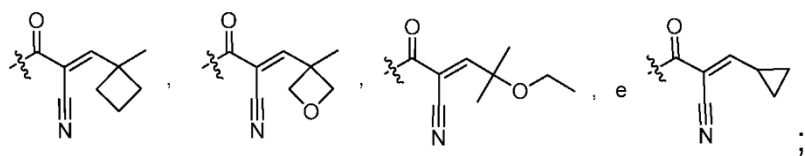
em que G é selecionado do grupo consistindo em: alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, tetra-hidro-2H-piran-4-ila, piridazin-3-ila, fenila e fenila substituída com F;

R^a é H ou CH_3 ;

o anel B é selecionado do grupo que consiste em:



R^c é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila C_{1-6} ,
(C=O)-alquila C_{1-3} , (C=O)CH=CH₂, (C=O)-haloalquila C_{1-6} ,

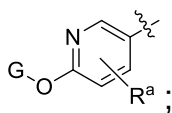


e

R^i é selecionado do grupo que consiste em: H, NH_2 e
 $NH(C=O)CH=CH_2$,

opcionalmente, em que

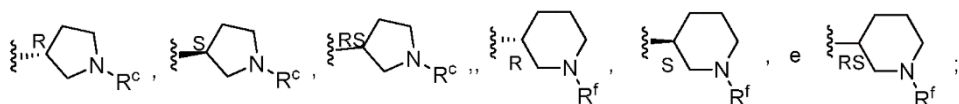
G-E-A é



R^a é CH_3 ;

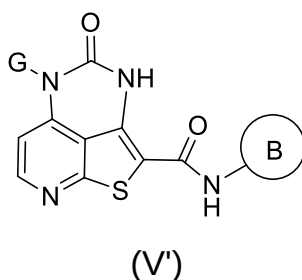
G É fenila;

O anel B é selecionado do grupo que consiste em



e R^c , e R^f são $(C=O)CH=CH_2$; ou

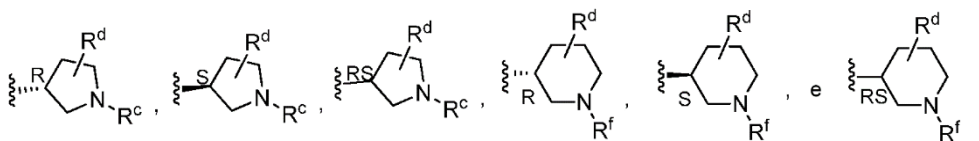
(iii) apresenta a estrutura da Fórmula (V'), e estereoisômeros, variantes isotópicas e sais farmaceuticamente aceitáveis da Fórmula (V'):



na qual:

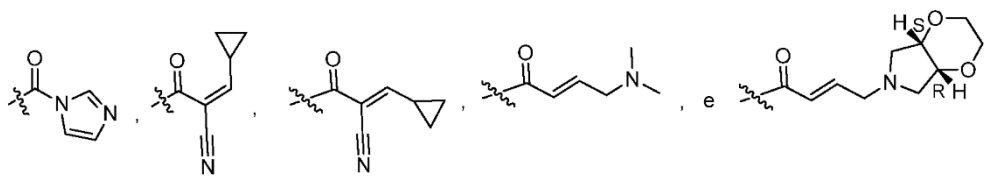
G é selecionado do grupo consistindo em: alquila C_{1-6} ; haloalquila C_{1-6} ; fenila; fenila substituída com um ou dois membros selecionados independentemente do grupo que consiste em: halogênio, alquila C_{1-6} , haloalquila C_{1-6} , O-alquila C_{1-6} , O-haloalquila C_{1-6} , $(C=O)$ -alquila C_{1-6} , SF_5 , OH, NH_2 , $N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ e SO_2 -alquila C_{1-6} ; benzo[d]dioxolila opcionalmente substituída com Cl; 2-metilpiridin-3-ila; 2-isopropilpiridin-4-ila; benzotiofenila; naftalenila; e 2,2-difluorobenzo[d]dioxol-5-ila;

o anel B é selecionado do grupo que consiste em:



sendo que R^c e R^f são independentemente selecionados do

grupo que consiste em: H, alquila C_{1-6} , (C=O)-alquila C_{1-3} , (C=O)CH=CH₂, (C=O)CH₂NHCH₃,



e

R^d é H ou OH.

23. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma composição farmacêutica para:

(i) tratamento de um indivíduo que sofre de, ou que foi diagnosticado com uma doença, um distúrbio ou uma condição médica mediada pela atividade da tirosina quinase de Bruton;

(ii) tratamento de câncer em um indivíduo;

(iii) tratamento de lúpus eritematoso sistêmico em um paciente;

(iv) tratamento de um distúrbio de pênfigo ou um distúrbio penfigoide em um paciente; e/ou

(v) tratamento de artrite reumatoide em um paciente.